

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N° 215

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaston ROUSSANGE

Pharmacien de la Faculté de Paris

Né le 9 Septembre 1912, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 1957

**Élimination des 3 alpha stéroïdes
du prégnandiol et des phénolstéroïdes
au cours du premier trimestre
de la grossesse normale et pathologique**

Président : M. M.F. JAYLE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaston ROUSSANGE

Pharmacien de la Faculté de Paris

Né le 9 Septembre 1912, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 1957

**Élimination des 3 alpha stéroïdes
du prégnandiol et des phénolstéroïdes
au cours du premier trimestre
de la grossesse normale et pathologique**

Président : M. M.F. JAYLE, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannière, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Cliniques chirurgicales	MÉNÉGAUX (G.)
	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	MOULONGUET
	QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	BARIETY
	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU (R.)
	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	TARNIER
	LANTUÉJOUL (P.)
	VARANGOT
Clinique ophtalmologique	LACOMME (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	RENARD
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	AUBIN (A.)
Clinique psychiatrique infantile	HAMBURGER
Clinique rhumatologique et sociale	HEUYER (C.)
Clinique stomatologique	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique urologique	LEMAIRE (A.)
	FÉY (B.)

	MM.
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL	Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) LELORIER ROBEY
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Ophtalmologie	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) CHRISTOL	Orthopédie	JUDET (R.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (M.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BRUMPT (L.) ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.) BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Dermato- syphiligraphie	DUPERRAT (F.)	Pathologie chirurgicale	{
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	{ BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> COUJARD		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	BASTIN		
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY	Pathologie expérimentale	{ MAURICE LOEPER (J.) BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE		
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)	Physiologie	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	LAROCHE (Cl.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	MILLIEZ (P.)		DEJOURS (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	PERRAULT (M.)		GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	RAMBERT (P.)	Pneumo- phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	THIEFFRY (St.)		BARUK
	TURIAF (J.)	Psychiatrie . . .	PICHOT
	BOUVIER		Psychiatrie infantile
	BRICAIRE	Rhumatologie . .	MICHAUX (Z.)
	BRISSAUD		DELBARRE
	DEROT	Stomatologie . .	CHAPUIT (Mme A.)
Pédiatrie	MALREZ		CERNÉA (P.)
	ROYER	Thérapeutique . .	CHASSAGNE
	WOLFROMM		PERRAULT
Pharmacologie . .	JOSEPH (R.)	Urologie	KUSS (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)		
	MOZZICONACCI		
	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale	KOURILSKY (R.)
	HUGUIER (J.)		MARCHAL (G.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	ESCALLE (G.)
	PADOVANI (P.)		MAYER (M.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique médicale	RUDLER (J.C.)	Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)

Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle GOICHON

Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

Pharmacien de la Faculté de Paris

En témoignage de ma profonde affection.

A MES FILLES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M.F. JAYLE

Professeur de Chimie Médicale
à la Faculté de Médecine

*Qui nous a reçu dans son laboratoire de
l'Ecole de Puériculture et nous a permis de
suivre son haut enseignement.*

*En témoignage de notre profonde gra-
titude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. DESGREZ

Chef des Travaux Pratiques de Biochimie Médicale
à la Faculté de Médecine

*Qui a bien voulu nous témoigner une
bienveillante amitié au cours de nos études
médicales.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre vive
reconnaissance.*

INTRODUCTION

L'état gravidique met en jeu tout un mécanisme de régulation hormonale, dont les origines et les incidences sont multiples, en raison de l'interdépendance de tout le système endocrinien, réalisant ce que l'on définit sous le nom d' « équilibre hormonal de la gestation ».

Les modifications les plus importantes portent sur :

— les GONADOTROPHINES

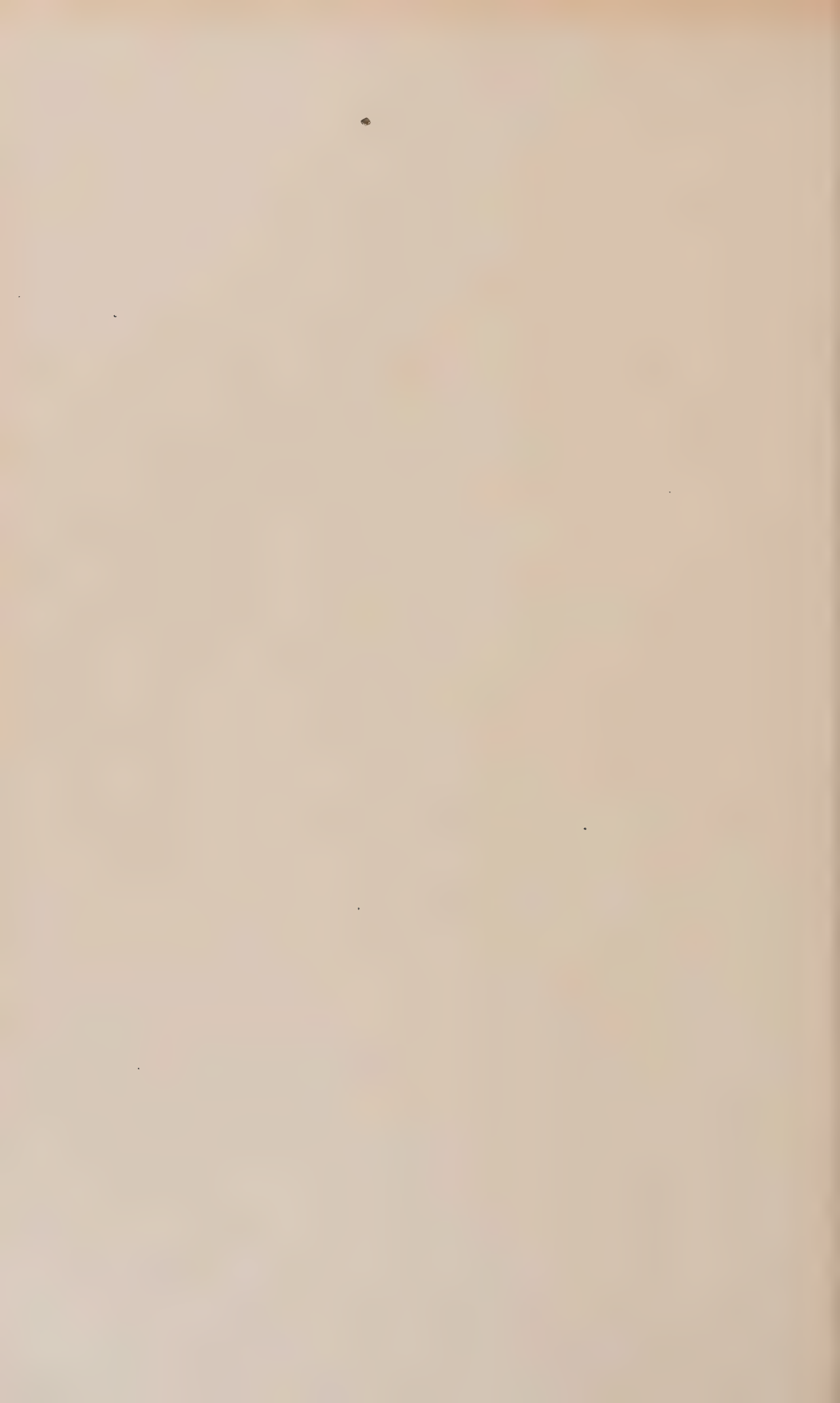
— certains STÉROÏDES

La mise en évidence dans les urines de métabolites dérivant de ces stéroïdes, et leur dosage, sont à la base de l'exploration endocrinienne de la grossesse normale et pathologique.

Il convient de rassembler en un rapide inventaire les connaissances actuelles sur les origines et la nature de ces stéroïdes urinaires, avant d'aborder l'étude des techniques de dosage, leur évolution et les renseignements qu'ils apportent à la clinique.

PREMIERE PARTIE

Stéroïdes urinaires de la gestation



STEROIDES URINAIRES DE LA GESTATION

ORIGINES

Au cours de la gestation les stéroïdes proviennent :

- 1° De la corticosurrénale
- 2° De l'ovaire
- 3° Du placenta

1° La corticosurrénale a une activité qui décroît au cours de la grossesse, comme si elle était inhibée par l'afflux des stéroïdes placentaires.

Elle peut néanmoins jouer un rôle au cours du premier trimestre de la grossesse, dans le déterminisme de certaines fausses-couches.

Les métabolites qui en proviennent sont des corticoïdes, des 17-cétostéroïdes, et peut-être des stéroïdes alcooliques non cétoniques.

Elle ne produit que des quantités inappréciables de folliculine et de progestérone ; ces deux hormones proviennent presque exclusivement de l'ovaire et du placenta.

2° Au cours du cycle menstruel, une lutéotrophine antéhypophysaire déterminerait l'activité sécrétoire du corps jaune.

Peu de temps après la fécondation, le trophoblaste devient un producteur de gonadotrophines chorioniques, qui ont une puissante activité lutéotrophique, et qui doublent l'activité hormonale du corps jaune menstruel.

Les gonadotrophines présentes dans les urines de femmes enceintes proviennent, en quasi-totalité, du chorion trophoblastique, et en très petite quantité, de l'hypophyse.

L'hormone chorale a une action de stimulation du tissu interstitiel (ICSH) et une action lutéotrophique (LT). Il est possible que la faible activité FSH provienne de l'antéhypophyse [115]

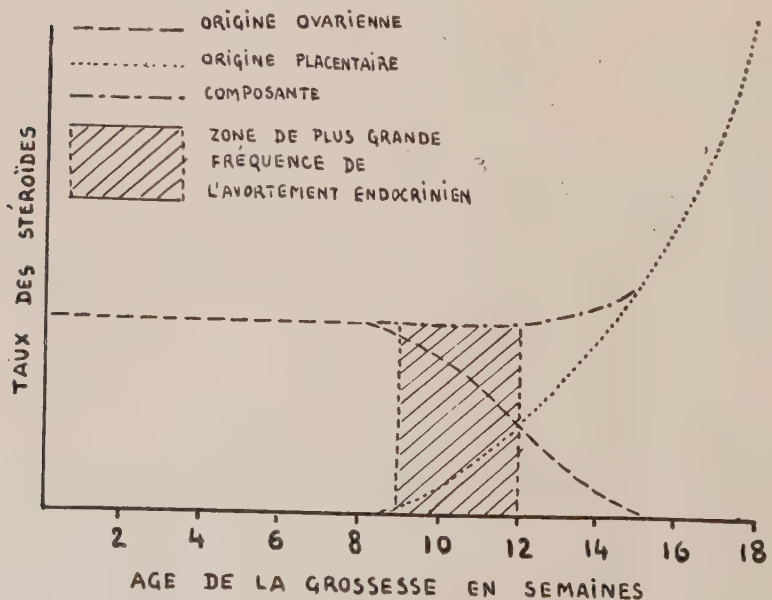
Pendant cette première phase, dite « ovarienne », de la grossesse les hormones lutéales et œstrogènes proviennent essentiellement de l'ovaire [105].

3° Vers la douzième semaine après la dernière menstruation, le placenta est à son tour stimulé par les gonadotrophines chorioniques et ajoute son activité stéroïdogène à celle du corps jaune gestatif.

Il est possible que dans la dernière partie de la grossesse une partie des stéroïdes, et plus particulièrement des phénolstéroïdes, provienne de la corticosurrénale fœtale [4 - 94 - 101 - 120 - 135 - 136 - 145].

A cette époque, le syncytium entre en dégénérescence. Il paraît indispensable de faire intervenir un nouveau récepteur endocrinien, et l'attention a été attirée vers la corticosurrénale du fœtus, dont la taille est relativement monstrueuse, et dont la haute teneur en œstrogènes la désigne comme un producteur hormonal actif [93].

On peut schématiser l'élimination des stéroïdes pendant la première partie de la grossesse comme suit (graphique 1).



GRAPHIQUE I

Élimination des stéroïdes urinaires
au cours du premier trimestre de la grossesse

Tous ces stéroïdes ont une spécificité d'action à laquelle s'associe une structure chimique différente et qui permet de les classer en [110] .

— *Stéroïdes neutres* :

- à 21 carbones, dérivés du prégnane
- à 19 carbones, dérivés de l'androstane

— *Stéroïdes phénoliques* :

- à 18 carbones, dérivés de l'œstrane

* *

I. — STÉROIDES NEUTRES

DERIVES DU PREGNANE

Les stéroïdes neutres, dérivés du prégnane ou de l'allopregnane, qui ont été isolés des urines de femmes enceintes, à l'exclusion des corticoïdes, sont rappelés dans le tableau suivant [106] :

NATURE	AUTEURS	Année
<i>Stéroïdes en C 21 non cétoniques</i>		
Prégnane-3- α -20- α -diol	(128) MARRIAN	1929
Alloprégnane-3- α -20- α -diol	(66) HARTMAN et LOCHER	1935
Alloprégnane-3- β -20- α -diol	(127) MARKER et ROHRMAN	1939
Prégnane-3- α -ol	(126) MARKER et LAWSON	1938
Uranetriol	(28) BUXTON	1940
<i>Stéroïdes en C 21 cétoniques</i>		
Prégnane-3- α -ol-20-one	(126) MARKER et LAWSON	1938
Alloprégnane-3- α -ol-20-one	(124) MARKER et KAMM	1937
Alloprégnane-3- β -ol-20-one	(137) PEARLMAN et PINCUS	1942
Prégnane-3-20-dione	(44) DOBRINER et Coll.	1948
Alloprégnane-3-20-dione	(44) DOBRINER et Coll.	1948
Alloprégnane-3-6-diol-20-one	(44) DOBRINER et Coll.	1948
17-isoprégnane-3- α -ol-20-one	(44) DOBRINER et Coll.	1948
Δ^2 alloprégnane-20-one	(44) DOBRINER et Coll.	1948

A ces cinq diols et à ces huit stéroïdes cétoniques, il convient d'ajouter sept cétostéroïdes, isolés par DOBRINER et LIEBERMAN, caractérisés par leur point de fusion, et qui ont une structure chimique inconnue.

Si le nombre des cétostéroïdes est plus important que celui des diols correspondants, il faut en rechercher la raison dans la prise plus facile que représentent les groupements cétoniques, et non pas dans la réalité biologique [106].

Deux stéroïdes dominent cette constellation de stéroïdes en C 21, dont l'inventaire est encore incomplet ; ce sont :

— le prénane 3- α -20- α -diol = PRÉGNANDIOL

— le prénane 3- α -ol-20- α -one = PRÉGNANOLONE

sans que les travaux des différents chimistes fassent apparaître un ordre de grandeur entre le taux de ces deux principaux stéroïdes et la somme de tous les autres métabolites.

En revanche, on sait que l'ensemble des 20-cétostéroïdes est en fin de gestation aussi important que celui des diols correspondants.

DAVIS et PLOTZ ont étudié récemment l'excrétion des stéroïdes neutres dans l'urine de la femme non gestante et gravide [40].

Le prénane-3- α -20- α -diol, principal métabolite de la progestérone, n'est pas nécessairement un métabolite de la progestérone produite par le corps jaune. On le retrouve à la période pré-ovulatoire du cycle menstruel, ainsi que dans l'urine de l'homme, et parfois en quantité importante, lorsqu'il existe des désordres surrénaux, de même qu'après injection de désoxycorticostérone et de Δ 5-prégnène-3- β -ol-20-one.

L'augmentation de son excrétion à la période post-ovulatoire est attribuée au corps jaune, et, pendant la grossesse, à la progestérone produite par le placenta. Ici, le rôle des surrénales maternelles est à rejeter, car l'excrétion ne varie pas après surrénalectomie, ni au cours de la maladie d'Addison.

L'alloprenane-3- α -20- α -diol, présent dans l'urine de femme non gravide, voit son excrétion augmenter pendant la grossesse.

L'alloprenane-3- β -20- α -diol, bien qu'absent de l'urine de femme non gravide, n'est pas nécessairement un métabolite de la progestérone. On en trouve de façon constante, en petite quantité, dans l'urine de femme enceinte.

L'alloprenane-3- α -ol-20-one et le prénane-3- α -ol-20-one seraient vraisemblablement des métabolites de la progestérone, et ne se retrouvent que pendant la grossesse ; ils disparaissent après l'accouchement. L'excrétion maximum de la prénanolone se produit vers la trente-sixième semaine (41,5 mg/24 heures) ; l'alloprenanolone est rencontré en plus faible quantité.

Il résulte de ces données, qu'il n'y a pas de raison valable de placer le prénandiol au-dessus des stéroïdes neutres, en supposant qu'il est plus représentatif de la fonction lutéale du placenta [106].

Il paraît plus plausible d'admettre que le placenta est un grand producteur de lutéoïdes, en incluant dans ce terme leurs précurseurs inactifs et qu'ils se métabolisent en un grand nombre de stéroïdes neutres, qui ont tous la même signification physiologique [106].

Au début de la grossesse, les 3 α -stéroïdes neutres totaux proviennent, en partie des corticosurrénales, en partie du corps jaune gestatif. Au fur et à mesure que la grossesse évolue, l'apport placentaire devient prédominant, et le pourcentage des stéroïdes neutres surréniaux devient négligeable.

Aussi est-il important, pendant les quinze premières semaines, d'apprécier, par des méthodes spécifiques, ce qui provient de ces deux sources endocriniennes.

Le prégnandiol constitue, à ce stade, la majeure partie des stéroïdes d'origine lutéale.

Le dosage des 17-cétostéroïdes, et le rapport 3 α -OH-stéroïdes sur prégnandiol, renseigne sur l'activité corticosurrénale.

Si le dosage du prégnandiol représente, comme nous le verrons, un moyen efficace pour s'informer de l'activité endocrinienne du corps jaune, le tracé des 3 α -OH reste, au cours de la grossesse, le moyen d'information le plus valable pour suivre l'augmentation progressive de la production des stéroïdes neutres placentaires.

En effet, l'expérience prouve que ce dosage global, s'il n'est pas valable au début de la grossesse, permet de mesurer l'apport placentaire, qui est responsable de la partie ascendante du tracé des 3 α -OH, de la douzième à la quarantième semaine de la grossesse.

Si, au début de la grossesse, le prégnandiol est le métabolite prédominant des stéroïdes neutres d'origine lutéale, les recherches de DOBRINER et LIEBERMAN d'une part [44], de DAVIS et PLOTZ d'autre part [40], montrent que le métabolisme placentaire est beaucoup plus complexe, tant par la diversité des stéroïdes neutres urinaires reconnus, que par le pourcentage de la prégnénolone, qui, quasiment absente au début de la grossesse, devient un métabolite très important à partir de la vingtième semaine.

Les 3 α -OH ne font pas la différence entre le prégnandiol, ses isomères, la prégnénolone et les autres stéroïdes neutres provenant du placenta, et dont la valeur séméiologique ne peut être distinguée en compartiments chimiques.

Connaissant, chez une même personne, le niveau de départ, représenté par le tracé horizontal des dix premières semaines, la partie ascendante du tracé peut être considérée comme d'origine placentaire, et l'expérience prouve qu'elle se superpose, chez une même personne,

à l'évolution du placenta dont elle est le reflet fidèle [106] (cf. schéma, page 6).

La simplicité du dosage des 3 α -OH, sa rigueur quantitative, sont encore des arguments qui doivent être mis en valeur, et qui justifient la préférence de ce dosage des 3 α -OH sur celui du prégnandiol, pour apprécier la production des stéroïdes neutres provenant du placenta pendant le deuxième et le troisième trimestre de la gestation.

DERIVES DE L'ANDROSTANE

Ces stéroïdes neutres proviennent exclusivement de la cortico-surrénale et, de ce fait, ils comprennent les 17-cétostéroïdes oxygénés en 11 (11-céto et 11-étio cholanolone et androstérone), l'androstérone, l'étiocolanolone et la déhydroépiandrostérone.

Comme l'ont établi les travaux de DOBRINER [45], DEVIS [41], HUIS in't VELD [74], et plus récemment DAVIS et PLOTZ [40], les taux de l'androstérone et de l'étiocolanolone s'amenuisent au fur et à mesure que la grossesse évolue. DOBRINER n'a jamais trouvé d'androstérone au cours des deux derniers mois de la gestation, et peu d'étiocolanolone.

Leur taux d'excrétion varie peu en période pré ou post-ovulatoire du cycle menstruel normal. Ce taux serait caractéristique de chaque individu [40].

Les dosages de ces métabolites sont surtout intéressants au début de la grossesse, car cette hyperandrogénie primitive cède à l'administration de cortisone, ou de ses dérivés plus récents, qui inhibent la fonction corticotrope de l'hypophyse. Cette thérapeutique est à la base du traitement de certaines formes de stérilités et d'avortements à répétition [107] nommés par JAYLE « avortements par stress surrénalien » [111], démontrant sur le plan pratique tout l'intérêt que représente cette détermination.

PLOTZ et DAVIS [146], étudiant l'excrétion des stéroïdes neutres dans l'urine de femmes enceintes, après administration de doses massives de progestérone, montrent que, l'augmentation de l'excrétion des métabolites de la progestérone et la diminution de certains 17-cétostéroïdes, seraient intimement liées.

Il en est ainsi pour l'androstérone et moins fidèlement pour l'étiocolanolone.

Les stéroïdes oxygénés en C 11 et ses dérivés tels que la céto-étiocolanolone, la 11-hydroxyandrostérone, la Δ 9-androstérone,

voient leur excrétion réduite, tandis qu'il n'est trouvé ni 11-hydroxy-étiocholanolone, ni Δ 9-étiocholanolone.

L'excrétion de la déhydroisoandrosterone n'est pas modifiée.

Cette hypothèse conduit à penser que la progestérone d'origine placentaire modifie les fonctions des surrénales maternelles.

D'autre part, il est admis que la progestérone participe à la synthèse des hormones corticales. Il est possible que la progestérone d'origine placentaire serve à la formation des corticostéroïdes. Cette variation de la corticogenèse se traduirait par une modification de l'excrétion des métabolites stéroïdiques.

L'augmentation de l'excrétion des corticoïdes urinaires et la diminution des 17 -cétostéroïdes oxygénés en 11 se ferait par un mécanisme difficile à préciser, peut-être par inhibition de la chaîne latérale des corticostéroïdes, nécessitant une augmentation des corticotrophines, pour amener l'hydroxylation des carbones en 21, 17 et 11 [146].

* *

II. — STÉROIDES PHÉNOLIQUES

Cestroïdes, phénolstéroïdes, folliculine désignent indifféremment les précurseurs des phénolstéroïdes urinaires.

Ceux-ci sont principalement au nombre de trois :

- œstriol
- œstrone
- 17- β -œstradiol

PINCUS et PEARLMAN [144] ont identifié un cétostéroïde qui pourrait être le 16-cétoœstradiol, et HEARD [69] a retiré des urines une lactone de point de fusion 198-202. Il faut également mentionner les dérivés de structure inconnue, qui ont une action fluorigène, mais qui ne donnent pas la réaction de Kober.

Pour PEARLMAN, le précurseur placentaire des phénolstéroïdes urinaires ne serait pas l'œstrone [138]. Cet auteur avait constaté en 1943, que le métabolisme de l'œstrone injectée chez la femme enceinte est le même que chez l'homme, puisque le faible pourcentage des œstrogènes totaux récupérés dans les urines est semblable dans les deux cas et présente la même proportion d'œstriol.

Ces résultats ont été confirmés par STIMMEL [171] chez la femme non enceinte normale ou ovariectomisée.

En 1952, après injection d'œstrone marquée par le deutérium à des femmes enceintes pendant le dernier trimestre de la grossesse, PEARLMAN [139] trouve, entre la faible quantité des trois œstrogènes récupérés dans l'urine, la répartition suivante : 3,5 % d'œstriol, 21 à 28 % d'œstradiol et le reste, soit 70 % environ, d'œstrone.

L'auteur conclut que la théorie des SMITH [165] selon laquelle la progestérone aurait une influence sur le métabolisme de l'œstrone, et en particulier sur sa transformation en œstriol au cours de la grossesse, est infirmée par ces expériences.

Le problème n'est cependant pas résolu, car il n'est pas impossible que le placenta modifie le métabolisme de l'œstrone ou de l'œstradiol, en l'orientant principalement vers la formation d'œstriol.

Dépassant le cadre de la pathologie gravidique, elle intéresse le problème de la vitalité de l'enfant, surtout dans la deuxième partie de la gestation.

Comme on le sait, les phénolstéroïdes augmentent considérablement au cours de la gestation. Les quantités totales de phénolstéroïdes, en fin de grossesse, varient suivant les auteurs et les méthodes de dosages utilisées. Elles sont comprises entre 10 et 40 mg par vingt-quatre heures.

C'est ainsi que, COHEN et MARRIAN en 1935 [33] trouvent 25 mg une semaine avant l'accouchement, BROWNE en 1938 [23] note des taux de 10 à 40 mg pendant le neuvième mois, SMITH et SMITH en 1940 [164] indiquent 31 mg quinze jours avant le terme, VENNING en 1948 [190] signale des valeurs de 40 mg, plus récemment BRADSHAW et JESSUP en 1953 [21] notent des valeurs de 26 mg pendant les quinze derniers jours, avant l'accouchement. Pour d'autres auteurs : BOURGAREL et FERRANTI [20], CADERAS DE KERLEAU [29], ces taux sont compris entre 10 et 20 mg.

En 1953, JAYLE et CRÉPY [102], pratiquant sur l'extrait phénolique urinaire une double mesure photométrique de la réaction de Kober, expriment les résultats en μg de phénolstéroïdes pour la première et en μg de folliculine pour la seconde, qui est plus spécifique. Ils montrent que phénolstéroïdes et folliculine intéressent les mêmes métabolites urinaires, c'est-à-dire les stéroïdes phénoliques ou œstroïdes.

Se basant sur les résultats moyens de 392 dosages au cours de grossesses normales, ces auteurs ont établi mathématiquement qu'il existe une bonne corrélation entre le taux des phénolstéroïdes et celui de la folliculine. Ces deux mesures se contrôlent mutuellement [108].

* * *

III. — CORTICOIDES

On appelle corticoïdes des métabolites lipidosolubles que l'on suppose provenir du cortex surrénal et qui répondent à des tests biologiques spécifiques ou à des tests chimiques.

Toutefois, il faut admettre qu'il existe d'autres métabolites corticosurrénaux ne répondant à aucun de ces tests et que leur recherche pourrait avoir autant d'importance que celle des métabolites dits spécifiques.

Actuellement le travail de recherche, comme l'information clinique, ne dispose que de ces tests imparfaits pour explorer l'activité du cortex surrénal.

A côté d'eux, le test d'exploration fonctionnelle par l'A.C.T.H. de THORN [178], qui tient compte de l'origine des corticoïdes, marque un progrès [104].

Parmi les tests biologiques, citons : le dépôt de glycogène hépatique [189], la résistance au froid [49 - 162], l'action sur les électrolytes [116].

Les tests chimiques rendent compte, soit de :

- Leurs propriétés réductrices, qui sont des propriétés très répandues en chimie organique : procédé de HEARD, SOBEL et VENNING [68].
- Leurs propriétés formaldéhydogènes, qui sont des propriétés encore très répandues, mais seraient plus spécifiques.
- La réaction de PORTER et SILBER [148] relativement spécifique des 17-hydroxy, 17- α -céto-corticoïdes (comme la cortisone).
- La réaction de GORNALL et MAC DONALD [53], basée sur la combinaison des aldéhydes et des cétones avec la 2-4-dinitrophénylhydrazine en milieu alcoolique, en présence d'un acide fort et qui donne une coloration rouge par alcalinisation.

En 1953, JAYLE, DESGREZ, SERPICELLI et ROZEK [103] ont comparé les résultats obtenus, au cours de la grossesse, à partir de trois méthodes différentes, après hydrolyse enzymatique et extraction chloroformique des corticoïdes.

Par les deux méthodes (HEARD-SOBEL et GORNALL-MAC DONALD) ces auteurs ne voient pas de modifications pendant le premier trimestre ; les valeurs augmentent ensuite régulièrement jusqu'au terme.

Par la méthode de PORTER et SILBER, ces auteurs ne trouvent pas de modifications au cours de la grossesse.

Le problème de l'élimination des corticoïdes est loin d'être résolu et actuellement aucune loi quantitative ne permet d'exprimer les variations individuelles de leurs métabolites au cours de la grossesse.

DEUXIEME PARTIE

Evolution
des techniques de dosage

Analyse
des études systématiques antérieures

II

EVOLUTION DES TECHNIQUES DE DOSAGE ET ETUDES SYSTEMATIQUES QUI EN DECOULENT

I. — Prégnandiol

A) TECHNIQUES DE DOSAGE

Le prégnandiol existe dans les urines sous forme combinée avec l'acide glycuronique.

Le principe du dosage consiste à isoler, soit le glycuronate de sodium, soit le prégnandiol total, après avoir libéré le prégnandiol combiné, par hydrolyse acide ou enzymatique.

C'est en étudiant les substances capables de former des glycu-roconjugués que l'on a constaté l'élimination, par l'organisme, d'une partie de ces stéroïdes sous cette forme.

LES MÉTHODES INITIALES

En 1937, VENNING et BROWNE [184] publient une technique de dosage, qui a permis les premières investigations biologiques.

Nous en rappelons les opérations successives essentielles :

— Epuisement par le norbutanol (alcool peu miscible à l'eau).

Le prégnandiol passe dans le norbutanol en même temps que d'autres principes solubles également, comme la plus grande partie de l'œstriol combiné [154], le monoglycuronide d'œstriol [34] et certains principes androgènes [2].

Les alcools d'épuisement sont concentrés jusqu'à siccité par distillation sous pression réduite.

— Reprise du résidu par la soude.

— Extraction par le norbutanol.

Les corps œstrogènes, plus solubles dans la soude que dans le norbutanol, sont ainsi éliminés en même temps que les substances à fonction acide.

Le butanol est lavé par l'eau et distillé à sec.

— Reprise du résidu par l'eau et précipitation par l'acétone.

La précipitation du prégnandiol, peu soluble dans un excès d'acétone, s'effectue à -15°C . en douze heures.

— Reprise du précipité par l'éthanol et évaporation à sec.

On obtient un résidu trop impur pour être pesé.

— Nouvelle reprise du résidu par l'eau et nouvelle précipitation par l'acétone.

Le pourcentage de récupération de glycuronate de prégnandiol est proportionnel à la quantité d'eau utilisée par rapport à un certain poids de précipité.

Comme précédemment, la précipitation s'effectue à -15°C .

Le précipité obtenu après siphonnage, centrifugation et décanation, est dissout dans l'éthanol chaud.

Après filtration de cette solution et évaporation de l'alcool, on obtient une poudre blanche cristallisée, formée de glycuronate de prégnandiol, que l'on pèse.

— Identification et correction des résultats.

L'identification se fait par la recherche du point de fusion, qui doit être celui du glycuronate de prégnandiol, soit 268° à 271° .

Le résultat est calculé à l'aide d'une formule, qui tient compte du pourcentage de récupération du glycuronate de prégnandiol et du rapport des poids moléculaires prégnandiol/glycuronate de prégnandiol.

Cette méthode appelle les remarques suivantes [141] :

Si le principe est simple, la réalisation, par contre, en est longue, demande de nombreuses manipulations et nécessite des volumes importants d'urine et de réactifs.

Elle ne donne des résultats quantitatifs satisfaisants, que si la quantité de prégnandiol éliminé par vingt-quatre heures n'est pas inférieure à 10 mg. Un résultat de pesée inférieur à 2 mg est en général lié à des impuretés et ne doit pas être considéré comme représentant le prégnandiol. Un chiffre de pesée compris entre 2 et 10 mg n'a donc qu'une valeur qualitative.

Les investigations biologiques des différents auteurs, qui ont utilisé cette technique, ont montré que :

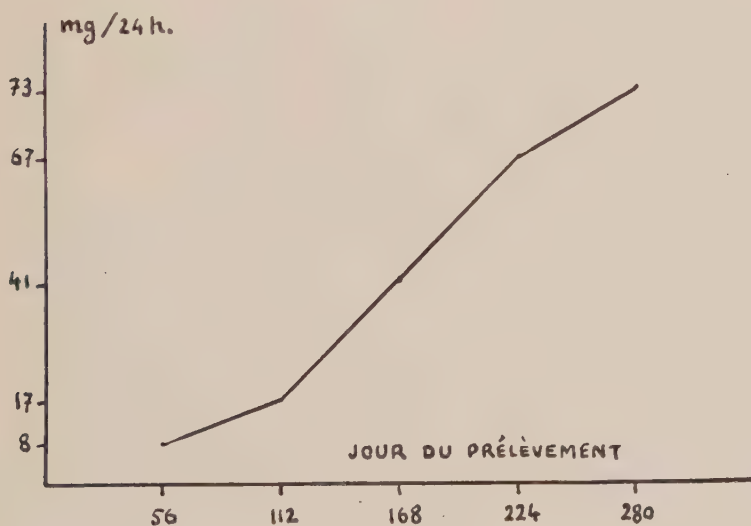
— au cours du cycle menstruel :

l'élimination du prégnandiol ne s'observe que dans la phase post-ovulatoire et varie de 2 à 5 mg par vingt-quatre heures, soit 35 à 60 mg par cycle [61 - 63 - 64 - 125 - 184 - 187 - 188 - 195 - 197];

— au cours de la grossesse :

l'élimination du prégnandiol s'avère très élevée [22 - 182 - 196];

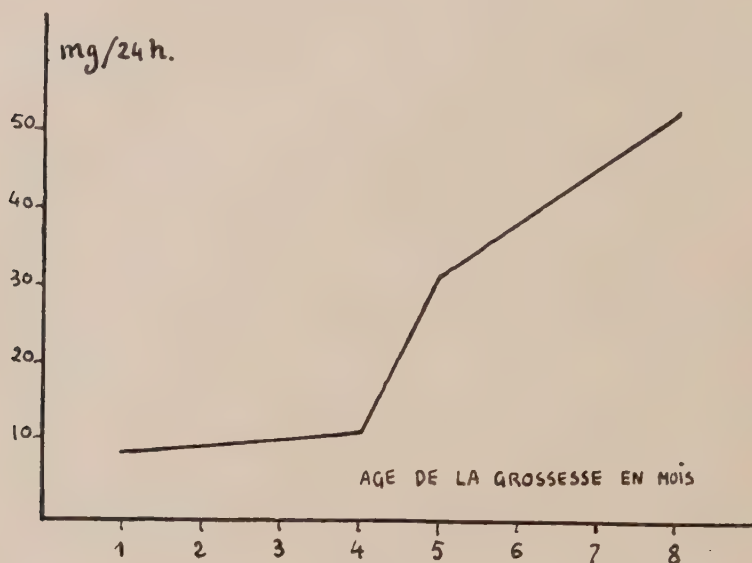
et deux graphiques sont particulièrement intéressants à rapporter : celui de BROWNE, HENRY et VENNING établi d'après 8 observations [22] (graphique 2)



GRAPHIQUE II

Élimination du prégnandiol pendant la grossesse
(d'après BROWNE, HENRY et VENNING)

et celui de WILSON et RANDALL basé sur 77 dosages pratiqués chez 40 femmes enceintes [196] (graphique 3).



GRAPHIQUE III

Élimination du prégnandiol pendant la grossesse
(d'après WILSON et RANDALL)

Quelques dosages ont été effectués dans les cas d'avortements [65 - 163 - 193]. Ils sont trop peu nombreux pour comporter une conclusion.

En 1941, ROBEY [151] publie une courbe complète de l'élimination du prégnandiol, dosé à tous les mois de la grossesse chez une même femme enceinte, qui montre que le taux de prégnandiol est de 10 à 15 fois plus fort vers le septième mois que pendant le cycle menstruel.

Cet auteur brosse une première étude comparative entre l'élimination du prégnandiol et celle des corps œstrogènes, appréciée par une méthode purement biologique, et conclut :

Les taux d'élimination du prégnandiol sont très variables d'un sujet à l'autre et seule l'allure générale de la courbe est à peu près constante.

En 1941, ASTWOOD et JONES [6] publient une nouvelle méthode de dosage qui vise à isoler le prégnandiol de son glycuronide, grâce à l'hydrolyse à chaud par l'acide chlorhydrique.

- Dans un premier temps, le prégnandiol-glycuronate est hydrolysé par l'acide chlorhydrique bouillant, en même temps qu'est réalisée l'extraction du prégnandiol par le toluène, pour protéger la molécule de prégnandiol formée.
- Les substances à fonction acide et phénol, solubles dans le toluène, sont ensuite éliminées par une solution de soude dans le méthanol à chaud.
- Le prégnandiol est isolé de la solution toluénique de stéroïdes neutres, souillés par les pigments urinaires, par précipitations successives à partir de l'éthanol. Le prégnandiol, soluble dans l'alcool chaud, est insoluble dans l'alcool hydraté froid, alors que les autres stéroïdes restent solubles à froid. La purification du prégnandiol sera d'autant meilleure, que le nombre des précipitations successives est plus élevé.
- La quantité de prégnandiol est appréciée par gravimétrie.

Cette méthode appelle les mêmes remarques que celle de VENNING, car elles sont, l'une et l'autre, fondées sur le même principe, qui consiste à trouver, pour le prégnandiol ou son glycuronide, des conditions de cristallisation aussi sélectives que possible, de façon à l'isoler à l'état purifié et à le peser.

La méthode d'ASTWOOD est beaucoup plus spécifique que celle de VENNING, mais la longueur des temps de cristallisation les rend toutes deux, impropres à l'exploration clinique.

Nous allons passer en revue les techniques successives qui s'inspirent de ces deux méthodes initiales, pour en accélérer l'exécution.

MÉTHODES QUI DOSENT LE PRÉGNANDIOL-GLYCURONATE
DÉRIVÉES DE LA MÉTHODE DE VENNING

En 1941, ROBEY [151] substitue des opérations de centrifugation aux cristallisations lentes, à partir du stade où le résidu obtenu par concentration du deuxième extrait butylique est repris par l'eau ou l'acétone.

La même année, ALLEN et VIERGIVER [3] isolent le prégnandiol-glycuronate sous forme de sel de plomb, et pratiquent une hydrolyse qui libère l'acide glycuronique. Cet acide est dosé par une technique de dosage des sucres réducteurs. La méthode est laborieuse et peu spécifique.

En 1943, JAYLE et ses collaborateurs [77] présentent une détermination colorimétrique de l'acide glycuronique basée sur l'emploi de la réaction de TOLLENS [180] au naphtorésorcinol. Cette mesure colorimétrique, compte non tenu du prix élevé du naphtorésorcinol de fabrication difficile, appliquée à un produit d'extraction peu sélectif, accélère la lecture, mais n'augmente pas sa spécificité.

En 1944, WESTPHAL [194] dose le glycuronate barytique de prégnandiol (Ba PG) soluble dans le butanol et précipitable comme sel de baryum. Cette méthode est aussi longue et pas plus sensible.

En 1948, BISSET, BROOKSBANK et HASTEWOOD [17] combinent les procédés d'extraction et de purification de la méthode de VENNING, et la lecture par la réaction de TOLLENS.

En 1949, JAYLE [84] dose, après extraction par l'alcool butylique en milieu alcalin, un ensemble de substances prégnanestéroïdes résultant du métabolisme, tant de la progestérone que des oxycorticostéroïdes.

L'auteur montre que l'extraction des stéroïdes neutres urinaires, glycuconjugués ou sulfoconjugués, peut être réalisée par le norbutanol à différents pH (butylogrammes). Cette extraction est sélective suivant le pH du milieu dans lequel on opère. En milieu alcalin (pH 10-13), l'extraction devient quasi spécifique des alcools cycliques glycu et sulfoconjugués (GBS 13).

La fraction GBS est séparée en deux parties par traitement par l'acétone à basse température. La fraction acétoprécipitable contient surtout des prégnanestéroïdes (PG).

Les glycuronides totaux GBS et la fraction PG sont dosés colorimétriquement par la réaction de TOLLENS.

JAYLE, CRÉPY et MESLIN [82] fixent les taux d'élimination au cours du cycle à :

- GBS : $15 \text{ mg} \pm 4$ et PG : $5 \text{ mg} \pm 2$ au cours de la phase folliculaire ;
- GBS : $30 \text{ mg} \pm 8$ et PG : $13 \text{ mg} \pm 3$ au cours de la phase lutéale.

En même temps, JAYLE, CRÉPY et TIPREY [83] présentent une étude portant sur 506 dosages de GBS et de PG au cours de la grossesse et montrent que les tracés de GBS et de PG sont parallèles du début au terme, et leur rapport voisin de 2. Ils insistent sur le dosage de ces deux ensembles de métabolites, dont les taux sont constants pendant les douze premières semaines de la grossesse.

Le gros avantage du dosage des GBS est sa rapidité, mais il manque évidemment de spécificité.

La fraction PG dose le prégnandiol et la prégnanolone et une fraction indéterminée de stéroïdes « X », que SMITH et BARKER [166] ont montrée variant de 2 à 38 % suivant les échantillons analysés.

Cette méthode n'est pas plus spécifique du métabolisme lutéal que la méthode initiale de VENNING, puisque applicable à l'homme et à la phase folliculaire du cycle menstruel.

MÉTHODES QUI DOSENT LE PRÉGNANDIOL LIBRE DÉRIVÉES DE LA MÉTHODE D'ASTWOOD

Toutes ces méthodes hydrolysent en un premier temps le prégnandiol-glycuronate par l'acide chlorhydrique bouillant, combinant cette hydrolyse avec l'extraction simultanée par le toluène, suivant le procédé décrit par ASTWOOD et JONES [6].

Dès 1944, GUTERMAN [54], utilisant la réaction décrite par TALBOT [177] en 1941, remplace la pesée du produit final par une estimation colorimétrique.

De la solution toluénique, préalablement débarrassée des phénolstéroïdes, le prégnandiol est isolé par deux procédés différents :

- par des précipitations successives à partir d'un solvant approprié (en général l'éthanol, quelquefois l'acétone).

Les méthodes qui ont utilisé ce procédé de purification sont celles de DAVIS et FUGO [37 - 39], GUTERMAN et SCHROEDER [58], SOMMERVILLE, GOUGH et MARRIAN [167], qui codifient les temps de précipitation, et montrent l'importance d'un refroidissement lent, SWYER [175 - 176], HENDERSON [71], PIAUX, ROBEY et

SIMONNET [142] qui lisent les résultats à l'aide de la réaction de TALBOT à l'acide sulfurique ;

— par adsorption-élution sur une colonne chromatographique.

C'est Dora HUBER [73], en 1947, qui substitue à la cristallisation du stéroïde, son adsorption sur une colonne d'alumine.

L'année suivante, DE WATTEVILLE [191] y apporte quelques modifications, de même que BÉNARD en 1952 [14], qui utilisent toujours l'adsorption sur une colonne d'alumine.

En 1948, RABINOVITCH [149] effectue une hydrolyse zincique du glycuronide, suivie de son adsorption sur une colonne de sable.

CHANEY [30] utilise la terre d'infusoires et le carbonate de calcium.

Enfin, en 1952, STIMMEL [174] publie une méthode qui associe, purification par chromatographie sur alumine et purification par précipitation à partir d'une solution alcoolique.

Toutes ces dernières méthodes, inaugurées par Dora HUBER, présentent l'avantage de réduire le nombre des manipulations, et sont beaucoup plus rapides que les méthodes utilisant les précipitations successives, qui nécessitent de nombreuses heures pendant lesquelles s'effectue la précipitation du prégnandiol.

Elles présentent cependant l'inconvénient de procéder à une élution, qui ne se fait pas rigoureusement dans le même ordre, quand on fractionne un mélange inconnu pour en isoler un stéroïde donné.

Si l'on désire obtenir un produit pur, la méthode ne sera plus quantitative, mais si l'on veut que la méthode soit quantitative, le procédé ne sera plus spécifique.

De plus, la pureté des solvants et les qualités de l'adsorbant peuvent être à l'origine de grosses erreurs.

La revue des différentes méthodes dérivées, soit de la méthode de VENNING, soit de celle d'ASTWOOD, montre que les techniques initiales sont beaucoup trop compliquées pour être adaptées à la clinique et que les techniques adaptées à la clinique manquent de spécificité.

En 1954, JAYLE [107] considère que la moins mauvaise des techniques consiste à doser par sa microméthode le complexe PG et de faire la différence Na PG (L) — Na PG (F). En fait, ce n'est là qu'un pis-aller, et on ne peut considérer cette exploration chimique comme satisfaisante.

LES MÉTHODES SPÉCIFIQUES

Depuis cette époque, deux méthodes furent mises au point, qui sont spécifiques du prénandiol.

La première, en 1955, est publiée par KLOPPER et BROWN [117] dans le laboratoire du Professeur MARRIAN et comporte les temps successifs suivants :

- hydrolyse-extraction par le toluène, suivie d'une oxydation par le permanganate de potassium ;
- chromatographie sur alumine et éluions successives par le benzène ;
- acétylation, chromatographie seconde et éluions à l'éther de pétrole ;
- dosage colorimétrique de la réaction de TALBOT.

Cette méthode est très spécifique : les expériences de récupération portant sur 70 déterminations, ont montré un rendement égal à 94 %.

Elle a l'inconvénient de ne pouvoir être appliquée à la routine clinique, en raison de purifications longues et délicates.

La deuxième, publiée en juin 1956, par le Professeur JAYLE, CRÉPY et MESLIN [112], est aussi sensible et aussi spécifique que celle de KLOPPER et BROWN, mais plus rapide.

C'est avec cette méthode, utilisée au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture, depuis le 15 octobre 1955, qu'ont été effectués tous les dosages sur lesquels porte notre étude systématique.

Nous en rappelons brièvement le principe :

- Le glycuronide de prénandiol urinaire est hydrolysé par la β -glycuronidase du suc d'*Helix pomatia*, et le stéroïde libéré extrait par un mélange d'éther et d'éthanol. L'éthanol a pour effet de permettre une extraction plus complète du prénandiol, et de diminuer la quantité de pigments entraînés. L'extraction se fait dans des allonges cylindriques, placées sur un appareil rotatif. La quasi-totalité du prénandiol passe en une heure dans la première extraction.
- Les stéroïdes phénoliques et la majorité des pigments urinaires sont extraits de l'éther par une solution de soude normale, par simple retournement du tube plusieurs fois.

- Les extraits étherés, lavés à l'eau, évaporés à sec, sont repris par l'éthanol. La solution alcoolique est concentrée et portée dans des tubes à hémolyse, où la précipitation du prégnañdiol s'effectue par une adaptation du procédé d'ASTWOOD.
- Le précipité formé est filtré et redissout dans l'éthanol.
- Le dosage colorimétrique utilise la mesure photométrique de la coloration de TALBOT, à laquelle est appliquée l'équation de correction d'ALLEN.

On obtient deux valeurs de prégnañdiol, qui sont rapportées au nycthémère, soit :

- Pr 430 (mesuré à 430 m μ) ;
- et Pr (Allen) après correction.

Pr Allen/Pr 430 est égal à l'unité, quand le prégnañdiol est pur. Dans la grande majorité des déterminations de prégnañdiol urinaire, ce rapport est compris entre 0,8 et 0,95, ce qui témoigne de la pureté satisfaisante du précipité obtenu.

Dans le laboratoire du Professeur JAYLE, une étude systématique est en cours, pour comparer les différentes méthodes de dosage du prégnañdiol, après hydrolyse chlorhydrique et après hydrolyse par la β glycuronidase. Ces recherches seront publiées prochainement.

On peut déjà conclure que le dosage, selon SOMMERVILLE et MARRIAN, ou les méthodes analogues qui en dérivent, ou selon GUTERMAN, ne permet de doser valablement le prégnañdiol urinaire que si son taux dépasse 10 à 15 mg $\%$; au-dessous de ces concentrations, les résultats sont imprécis.

La méthode de Dora HUBER, modifiée par BORTH et DE WATTEVILLE, manque de sensibilité au-dessous de 10 mg et de spécificité au delà de cette concentration.

Les seules méthodes sensibles, spécifiques et quantitatives, sont celle de KLOPPER et BROWN, et celle de CRÉPY et JAYLE.

Celle de KLOPPER et BROWN est malheureusement très délicate, et son prix de revient trop élevé ; elle ne peut, de ce fait, être utilisée en clinique.

La méthode de JAYLE et CRÉPY, en revanche, est très simple ; une seule laborantine peut effectuer une douzaine de dosages quotidiennement. Elle est également spécifique et sensible, les résultats obtenus étant en parfaite concordance avec ceux obtenus par la technique de KLOPPER et BROWN.

Elle permet de situer la normalité de l'élimination au milieu de la phase lutéale (cinquième jour du plateau thermique prémenstruel), ainsi que les zones d'insuffisance lutéale et d'hyperlutéinisme.

Les taux normaux pour un corps jaune menstruel sont de 4 à 7 mg, la zone d'insuffisance entre 2 et 3,5 mg. Au-dessous de 1,6 mg, on peut affirmer l'absence de corps jaune fonctionnel.

En résumé, cette méthode a résolu le problème de l'exploration de routine de l'activité progestéronique du corps jaune.

B) LES ETUDES STATISTIQUES PORTANT SUR LE PREGNANDIOL EN FONCTION DE LA CLINIQUE ET DU TRAITEMENT

La notion d'insuffisance lutéale est décrite pour la première fois en 1939 par BROWNE, HENRY et VENNING [24], reprise en 1940 par COPE [35], en 1942 par DAVIS, HAMBLÉN, CUYLER et BAPTIST [36], puis par HAIN [62] en utilisant la technique d'extraction du complexe PG de VENNING.

En raison de la longueur des analyses, aucun n'en tire alors d'application clinique.

Ce n'est qu'en 1946 que GUTERMAN [56] présente la première étude statistique, reposant sur la positivité d'une réaction correspondant à une élimination de 5 à 10 mg de complexe PG par vingt-quatre heures, les taux inférieurs donnant une réaction négative.

Cette première statistique qualitative établit la bonne relation qui existe entre l'évolution de la grossesse et la positivité de la réaction de GUTERMAN d'une part, et la probabilité d'avortement qu'indique une réaction négative d'autre part.

Pour 67 menaces d'avortement :

39 réactions négatives = 38 avortements (97 %)

34 réactions positives = 4 avortements (8,8 %)

mais parmi les quatre avortements, trois pouvaient être dus à une autre cause.

Les mêmes constatations sont faites par les différents auteurs qui utilisent la réaction de GUTERMAN :

En 1946 :

— MAC KORMACK [122]	sur 22 cas :	22 R — = 22 Avts
— MACK et PARKS [123]	» 14 » {	7 R + = 1 »
		7 R — = 7 »

En 1948 :

— BENDER [16]	» 62 » {	31 R + = 6 »
		31 R — = 28 »
— MÉRIVALE [133]	» 33 » {	13 R — = 11 »
		20 R + = 3 »
— SWYER [175]	» 8 » {	3 R — = 3 »
		5 R + = 0 »

En 1950 :

— SÉGUY, ROBEY et PIAUX [158]	» 17 » {	8 R — = 6 »
		9 R + = 0 »
— YANOW, SOULE et MEYER-HARDT [198]	» 101 » {	65 R — = 62 »
		36 R + = 4 »

En 1951 :

— PIAUX [140] (R. GUTERMAN modifiée)	{	8 R — = 6 »
		2 œufs morts
	{	8 R + = 0 »

C'est sur ces premières statistiques que reposent les premiers essais de thérapeutique substitutive orientée.

Dès 1947, BENDER [15] montre que l'administration de progestérone n'est pas toujours inoffensive et ne se justifie qu'en cas d'insuffisance lutéale.

Pour 64 menaces d'avortement :

42 R + :	11 cas avec progestérone	= 7 Avts
31 » sans	»	= 6 »
26 R — :	14 » avec	= 2 »
12 » sans	»	= 9 »

Cette idée sera reprise par PORTES et ROBEY en 1950 [147].

En 1948, ABARBANEL [1] fait remarquer que le diéthylstilbœstrol, administré à la suite d'une menace d'avortement, ne permet la poursuite de la grossesse que si l'élimination urinaire du prégnandiол est suffisante.

En 1951, BONDONNY, CASTETS, DEMANGE et BALLAND [18] publient une statistique après traitement progestéronique, chez des femmes dont les taux de prénandiol, dosé par la méthode de VENNING et BROWNE, sont compris entre 1 et 12 mg, et montrent que sur 15 cas, il y eut 4 avortements, 9 accouchements à terme et 2 grossesses évoluant à la date de la publication.

MAYER et LEVASSEUR [130 - 131], en 1951, insistent sur l'intérêt de pratiquer des dosages de prénandiol urinaire avant de traiter une menace d'avortement.

En 1952, SEGUY [161] publie une statistique, portant sur 200 malades, faisant des avortements habituels, suivies par des dosages de prénandiol urinaire et traitées en conséquence ; il obtient 146 succès.

En 1953, GUTERMAN [60] publie une statistique portant sur 89 cas d'avortement habituel :

PG N ou > à N

— sans traitement 54 cas = 50 évolut., 4 avort.

— avec traitement 4 cas = 8 évolut., 1 avort.

PG bas ou en baisse

— sans traitement 14 cas = 6* évolut., 8 avort.

— avec traitement 12 cas = 10** évolut., 2 avort.

* dont 1 cas avec contractions douloureuses et hémorragies

** dont 5 cas avec contractions douloureuses ou hémorragies

L'auteur conclut que la thérapeutique est restée sans effet, en comparant le pourcentage de cas arrivant à terme sans traitement au chiffre correspondant des cas traités.

En 1954, BORTH [19], reprenant cette statistique, montre que dans le cas d'une excrétion normale, la progestérone n'a pas modifié la proportion d'avortements, mais que, dans le groupe des taux bas, le succès du traitement ne peut être dû uniquement au hasard :

— non traité : 14 cas = 8 avortements

— traité : 12 cas = 2 avortements

CHEMERY, en 1953 [31], étudiant l'action du diéthylstilbœstrol dans l'avortement endocrinien, rapporte 35 observations de grossesses présentant une insuffisance de l'élimination du prénandiol.

L'administration de diéthylstilbœstrol a entraîné le retour de l'élimination du prénandiol à la normale, et l'évolution de la grossesse a été favorable dans 20 cas sur 35.

Lorsqu'après administration de diéthylstilbœstrol la courbe d'élimination du prénandiol se redresse, le pronostic peut être tenu pour

favorable, sans être absolu ; mais lorsque le taux d'élimination du prégnandiol reste stationnaire, ou poursuit sa chute, le pronostic doit être considéré comme défavorable, et il y a lieu d'administrer de la progestérone.

D'autre part, l'auteur montre que l'administration du diéthylstilbœstrol ne comporte pas d'incidence sur l'évolution de la gestation, même chez les femmes normales (7 cas).

A partir de cette époque, les différents auteurs se sont attachés à dresser un bilan hormonal complet de la grossesse, portant à la fois sur l'élimination des 3 α -OH-stéroïdes neutres, du prégnandiol, de la folliculine et des 17-cétostéroïdes.

Ces statistiques ont été rendues possibles grâce à l'évolution des techniques de dosage de la folliculine et seront analysées au chapitre suivant.

II. — Folliculine

A) TECHNIQUES DE DOSAGE

Ce n'est que vers 1926 que LOEWE et LANGE [121] mettent en évidence des hormones ovariennes dans les urines de femmes normales.

ASCHEIM et ZONDEK [5], en 1927, constatent que le taux de ces hormones est très élevé chez les femmes enceintes, et proposent un diagnostic précoce de la grossesse. Il s'agit d'un test biologique relevant de l'augmentation considérable des gonadotrophines chorioniques au début de la grossesse, le taux de la folliculine restant alors encore modeste.

Pour les chimistes, cette découverte révélait une source importante d'œstrogènes.

Les tentatives se multiplient alors pour les isoler, les définir chimiquement, et les reproduire par synthèse.

DOISY [46] et BUTENANDT [29], en 1929, isolent en même temps l'œstrone.

MARRIAN [129], en 1930, et DOISY [47], en 1931, isolent l'œstriol.

L'œstradiol obtenu par réduction de l'œstrone [157] sera isolé plus tard des ovaires de truie, en 1936 [48].

DINGEMANSE et LAQUEUR [43], en 1928, utilisant des tests biologiques, tentent de déterminer les taux d'excrétion de ces hormones, exprimés en unités souris, au cours du cycle menstruel et de la grossesse.

D'autres auteurs publient des résultats peu comparables entre eux, en raison de l'imprécision expérimentale. Les contradictions qu'ils montrent avec la clinique, ne permet pas de les retenir.

La raison majeure de ces discordances réside dans le fait que les récepteurs endocriniens obéissent à la loi du tout ou rien et possèdent une sensibilité variable d'un sujet à l'autre. De plus, ce ne sont que des réactions qualitatives.

Parallèlement vont évoluer des méthodes purement chimiques, grâce à la rigueur des techniques, à leur standardisation, à leur spécificité toujours plus grande, et à l'introduction des dosages colorimétriques ou fluorimétriques, rendus possibles par le perfectionnement de l'appareillage. Ces méthodes rendront compte de réactions quantitatives.

LES MÉTHODES COLORIMÉTRIQUES

La première étape sur ce chemin, où le hasard a joué son rôle, est la découverte par KOBER, en 1931, d'une réaction colorée spécifique des stéroïdes œstrogènes [118].

Les phénols œstrogènes, traités par l'acide sulfurique bouillant, donnent une coloration rouge orangé, dotée d'une fluorescence verte. C'est la réaction classique de LIEBERMANN et SALKOWSKY, que ces auteurs ont appliquée au cholestérol et aux acides biliaires.

Contrôlant cette réaction, KOBER est appelé au téléphone au moment précis où il s'apprête à vider les tubes qu'il vient d'utiliser, et qu'il a remplis d'eau. A son retour, il a la surprise de constater qu'une superbe coloration rose a pris naissance dans ses tubes à essais...

Cette réaction colorée devait être perfectionnée par adjonction de phénol, qui renforce la coloration rose après dilution, tout en diminuant la fluorescence verte.

COHEN et MARRIAN [32], en 1934, établissent que la teinte finale qui se substitue, au moment du chauffage de la solution diluée, à la coloration jaune initiale, est proportionnelle en intensité à la concentration en folliculine et au temps de chauffage. Cette teinte se manifeste plus rapidement avec l'œstradiol qu'avec l'œstrone, et encore plus qu'avec l'œstriol.

En 1939, BACHMAN [7] standardise la méthode, en employant du réactif de KOBER dilué au demi, et fixe la durée du chauffage à 9 mn 30 s à 150° C.

Pour rendre le test plus spécifique, différentes substances phénoliques furent tour à tour employées pour sensibiliser la réaction.

KOBER, en 1939, s'arrête au β naphthol [119].

L'évaluation de l'intensité de la coloration était réalisée, alors, avec l'électrophotomètre de MEUNIER.

Si la réaction est simple et spécifique, lorsqu'on opère avec un échantillon de folliculine cristallisée, elle est difficilement réalisée sur

un extrait d'urine, même purifié, où les colorations pigmentaires interfèrent avec la coloration rose.

Le but à atteindre est double : d'une part, réaliser l'extraction des phénolstéroïdes, d'autre part, utiliser une réaction colorée spécifique et applicable à la routine clinique.

Les stéroïdes phénoliques sont séparés du liquide d'extraction des stéroïdes urinaires totaux par dissolution dans la soude ; c'est le deuxième temps de l'extraction des stéroïdes neutres, qui consiste justement à éliminer les stéroïdes phénoliques.

Ceux-ci sont dosés ensuite par deux techniques légèrement différentes :

- l'une utilisant la réaction de KOBER ;
- l'autre est basée sur sa décoloration.

L'élimination des chromogènes parasites peut se faire :

- soit par l'emploi d'une formule de correction : VENNING [186], BACHMAN et PETTIT [8], STIMMEL [172], SALTER [153], TOMPSETT [181] ;
- soit par l'emploi d'un réactif qui permet le dosage par différence : KOBER [118], COHEN et MARRIAN [32], NESCORESCU et CIUREA [134], JAYLE [76], STEVENSON et MARRIAN [169].

La principale difficulté consiste à distinguer ce qui revient, dans l'absorption lumineuse, à la coloration rose de KOBER et à la coloration due aux substances chromogènes, que les meilleures purifications ne parviennent pas à éliminer complètement.

Différents moyens ont été proposés :

KOBER [118], COHEN et MARRIAN [32], NESCORESCU et CIUREA [134] mesurent la coloration rose avant et après décoloration par le perhydrol, mais BACHMAN [9] fait remarquer qu'il agit également sur la coloration brune interférente, donnant ainsi des erreurs par excès.

STEVENSON et MARRIAN [169] provoquent la décoloration par chauffage à 100° C pendant une heure et demie, mais estiment que cette méthode n'est valable que pour un taux de plus de 2 mg de folliculine par litre.

VENNING et ses collaborateurs [186], étudiant cette coloration parasite, montrent qu'elle entraîne une absorption lumineuse environ deux fois plus intense à 420 m μ qu'à 520 m μ , alors que la coloration

de KOBER ne donne qu'une absorption faible à 420 m μ . Une équation de correction leur permet de calculer ce qui revient à la coloration rose. En fait, cette méthode est mise en défaut en raison de l'inégalité d'absorption des pigments urinaires.

STIMMEL [172] propose une adsorption chromatographique sur alumine, MAYER [132] une adsorption sur benzoate de sodium, SALTER [153] utilise des solvants (éther de pétrole, tétrachlorure de carbone-acétate d'éthyle) qui enlèvent sélectivement les résines brunnâtres, sans avoir d'action sur le colorant rose de KOBER.

Toutes ces dernières méthodes entraînent des purifications longues et minutieuses, inapplicables en routine clinique.

C'est en 1943 que JAYLE, CRÉPY et JUDAS [76] proposent de substituer à la mesure colorimétrique de la réaction de KOBER celle de sa décoloration à l'obscurité, après dilution hydroacétonique.

Les mesures sont effectuées au bout d'un temps constant pour des concentrations toujours voisines. Les résultats sont corrigés en mesurant l'absorption des substances chromogènes interférentes, dues aux pigments urinaires et au réactif lui-même. Dans l'intervalle de vingt-quatre heures qui séparait les deux lectures photométriques, les modifications biologiques du milieu faussaient les résultats.

En 1946, JAYLE et ses collaborateurs [79] comparent les résultats obtenus avec cette nouvelle méthode et les dosages biologiques. Ils notent des divergences entre les résultats, qu'ils attribuent à une évaluation chimique des stéroïdes phénoliques globaux, qui n'ont pas tous une activité œstrogène.

En 1949, JAYLE, CRÉPY et JUDAS [84] améliorent leur méthode en effectuant une hydrolyse chlorhydrique à chaud, en présence d'acide phosphotungstique. Après refroidissement, il se forme un précipité qui élimine une grande partie des impuretés colorées. Cette hydrolyse phosphotungstique améliore l'extraction éthérée, supprime les émulsions, et permet d'apprécier visuellement la coloration de KOBER, pour des taux de folliculine inférieurs à 100 μ g par litre.

TOMPSETT, en 1951 [181], remarque que la décoloration, pratiquée dans ces conditions, n'exclut pas certains chromogènes, qui pâlisent à l'obscurité, et propose de retrancher la décoloration produite dans un écran jaune OY 2 Spekker de celle mesurée dans un écran bleu OB 2 Spekker.

En 1952, JAYLE et CRÉPY [99] proposent de prendre les mesures photométriques à 470, 510 et 550 m μ et de leur appliquer l'équation de correction préconisée par ALLEN [4] pour le dosage des 17-cétostéroïdes.

LES MÉTHODES FLUORIMÉTRIQUES

Elles ont été mises au point par les recherches de MARRIAN [129,] de BATTES et COHEN [10], de JAILER [75], de FINKELSTEIN [52] et de ENGEL [50 - 51].

La folliculine, chauffée en milieu sulfurique concentré, développe une fluorescence bleuâtre, qui devient relativement spécifique lorsqu'elle est provoquée par des radiations ayant un maximum d'absorption à $420\text{ m}\mu$ et que les radiations émises traversent un filtre sélectif ne laissant passer que la bande à $520\text{ m}\mu$.

Ces méthodes sont d'une très grande sensibilité et, selon FINKELSTEIN, elles permettraient le dosage des œstrogènes sur une prise d'essai de 10 ml d'urine, mais ne sont exactes que si on les applique à une solution d'œstrogène pur.

Les premières techniques ne permettaient pas de doser moins de $1\,000\text{ }\mu\text{g}$ de folliculine par litre.

JAYLE et CRÉPY [76 - 77], en 1943, abaissent cette limite à $500\text{ }\mu\text{g}$.

Les méthodes successives, publiées au cours des années 1949-1950, abaissent encore cette limite à $50\text{ }\mu\text{g}$, et permettent les premières publications sur l'intérêt du dosage chimique de la folliculine, au cours du cycle menstruel et de la grossesse [81 - 82 - 84 - 86 - 87].

La revue de toutes ces premières méthodes montre l'absence de spécificité de la fluorescence, qui implique un fractionnement préalable, par une méthode à contre-courant par exemple. En revanche, la réaction de KOBER possède une spécificité remarquable, à condition de lui appliquer l'équation de correction d'ALLEN, selon la proposition faite par JAYLE et CRÉPY en 1952 [99].

C'est ce que confirment les recherches de BROWN [25], de BAULD [11] et celles de DICZFALUZY [42], qui démontrent la spécificité de la mesure, après application de la correction d'ALLEN.

LES MÉTHODES RÉCENTES

Au cours de ces trois dernières années, deux écoles se sont attachées à l'amélioration du dosage des phénolstéroïdes :

- l'école de MARRIAN avec BROWN et BAULD ;
- l'école de JAYLE avec CRÉPY, SCHOLLER, HÉRON et MÉTAY.

L'école de MARRIAN utilise une technique publiée par BROWN [26], qui comporte les temps suivants :

- hydrolyse chlorhydrique, par la technique de MARRIAN et BAULD ;
- extraction par l'éther, et enlèvement de la fraction acide ;
- séparation de la fraction phénolique et de l'œstriol de la fraction œstrone-œstradiol ;
- méthylation, qui change la solubilité, et permet la séparation des substances non phénoliques ;
- destruction du diméthylsulfate par hydrolyse alcaline (par cette méthode, 95 % de l'œstriol, 96 % de l'œstrone, 98 % de l'œstradiol, sont convertis en monométhyléther) ;
- dosage réalisé par la lecture photométrique de la réaction de KOBER, à laquelle est appliquée l'équation de correction d'ALLEN.

Tous ces fractionnements successifs rendent cette méthode inapplicable à la routine clinique.

L'école de JAYLE [113] a publié, en juin 1956, une méthode plus simple et aussi spécifique, dont nous rappelons les points essentiels :

- Dans un premier temps est réalisée l'hydrolyse des phénolstéroïdes par les diastases du suc d'*Helix pomatia*, dont l'utilisation a été proposée par HENRY, JARRIGE et THÉVENET [72], pour hydrolyser les 17-cétostéroïdes.
- L'extraction est réalisée suivant un protocole défini, à l'aide d'un mélange éther-éthanol.
- La solution extractive éthéroalcoolique est lavée par décantation en présence de CO_2Na_2 , et les phénolstéroïdes extraits par une solution de soude normale. La solution éthérée sera utilisée pour le dosage du prégnañdiol libre, par la méthode de CRÉPY et ses collaborateurs.
- De la solution sodique neutralisée, les phénolstéroïdes sont repris par l'éther. Les extraits éthérés sont évaporés à sec sous azote, repris par l'éthanol, enfin à nouveau évaporés à sec sous azote.
- D'autre part, on a préparé un réactif de KOBER modifié comportant : phénol, SO_4H_2 , hydroquinone, et qui doit être incolore.

L'extrait sec est mis en présence de réactif de KOBER pendant dix minutes au bain-marie, puis plongé dans de la glace pilée. Par addition de $\text{NO}_3 \text{Na}$, la coloration se développe ; on ajoute de l'acide sulfurique.

— On fait alors la lecture au photomètre à prisme Unicam SP 600, étalonné à l'aide de quantités croissantes d'œstrone. Les mesures sont prises à 515, 475 et 555 $\text{m}\mu$.

Le dosage de quantités de phénolstéroïdes inférieures à 60 μg est effectué après méthylation, par la méthode de SCHOLLER, HÉRON et JAYLE [155] qui permet d'apprécier 0,5 μg d'œstrone pour 200 ml d'urine, soit moins de 10 μg pour 1 000 d'urine.

L'hydrolyse enzymatique possède une grande supériorité sur l'hydrolyse chlorhydrique. Elle évite la destruction des stéroïdes, qui est particulièrement importante dans le cas de la folliculine. Elle diminue considérablement la quantité de pigments urinaires éthérosolubles. Elle augmente la spécificité de la réaction de KOBER appliquée à l'extrait phénolique final.

Le mérite de la technique de JAYLE et ses collaborateurs est d'apporter à la clinique un dosage spécifique, qui permet à un technicien averti de doser 10 μg pour 1 000 de folliculine à 3 μg près.

Les modifications récentes, apportées au dosage de la folliculine par l'introduction d'hydroquinone dans le réactif de KOBER, nous ont obligés à corriger les taux de folliculine trouvés par la technique employée avant juillet 1956, et qui sert de base à notre étude statistique.

Nous avons calculé les taux que nous publions à partir des résultats anciens, selon un barème établi par comparaison entre les deux procédés.

Cette correction a pour but d'harmoniser nos résultats avec ceux qui seront publiés ultérieurement.

B) ETUDES STATISTIQUES PORTANT SUR LA FOLLICULINE EN FONCTION DE LA CLINIQUE ET DU TRAITEMENT

Les premières publications sur l'élimination urinaire de la folliculine au cours de la grossesse, qui ont été établies par JAYLE et ses collaborateurs, remontent à 1945 [78].

Mais c'est surtout au cours des années 1948 à 1952 qu'elles prennent toute leur valeur, grâce à la plus grande sensibilité des méthodes utilisées [13 - 80 - 81 - 82 - 85 - 88 - 89 - 92 - 94 - 95 - 96].

Il est intéressant de rappeler la courbe d'élimination normale des phénolstéroïdes au cours de la grossesse que publient JAYLE, CRÉPY et MESLIN en 1949 [82] (*graphique 4*).



GRAPHIQUE IV

Élimination urinaire des phénolstéroïdes au cours de la grossesse
(d'après JAYLE, CRÉPY et MESLIN)

Les variations pathologiques de l'élimination des phénolstéroïdes ont été étudiées surtout par l'école française, travaillant en liaison avec le Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture.

L'insuffisance folliculinique, établie par JAYLE et ses collaborateurs, est mise en évidence tant au début qu'à la fin de la gestation [85 - 88 94 - 95 - 101].

SÉGUY et VIMEUX [159], en 1951, présentent une étude systématique, en fonction du traitement, portant sur 40 cas, et utilisent le dosage chimique du prégnandioli associé au dosage biologique de la folliculine active.

BOURGAREL et FERRANTI [20], la même année, constatent que la menace d'avortement est liée à une rupture du rapport entre le PG

et les phénolstéroïdes. Le sens de cette dissociation en « bascule » commande la thérapeutique réparatrice. Ces auteurs insistent sur l'aggravation qu'entraîne une thérapeutique inadaptée.

CADERAS DE KERLEAU et JALLATTE [29] étudient le rapport GBS 13/phénolstéroïdes dans les menaces d'avortement.

En 1952, THOYER-ROZAT [179] compare ses observations cliniques, portant sur 27 grossesses, avec les résultats de dosages confiés au Laboratoire de l'Ecole de Puériculture, et constate les heureux effets d'une thérapeutique corrective orientée.

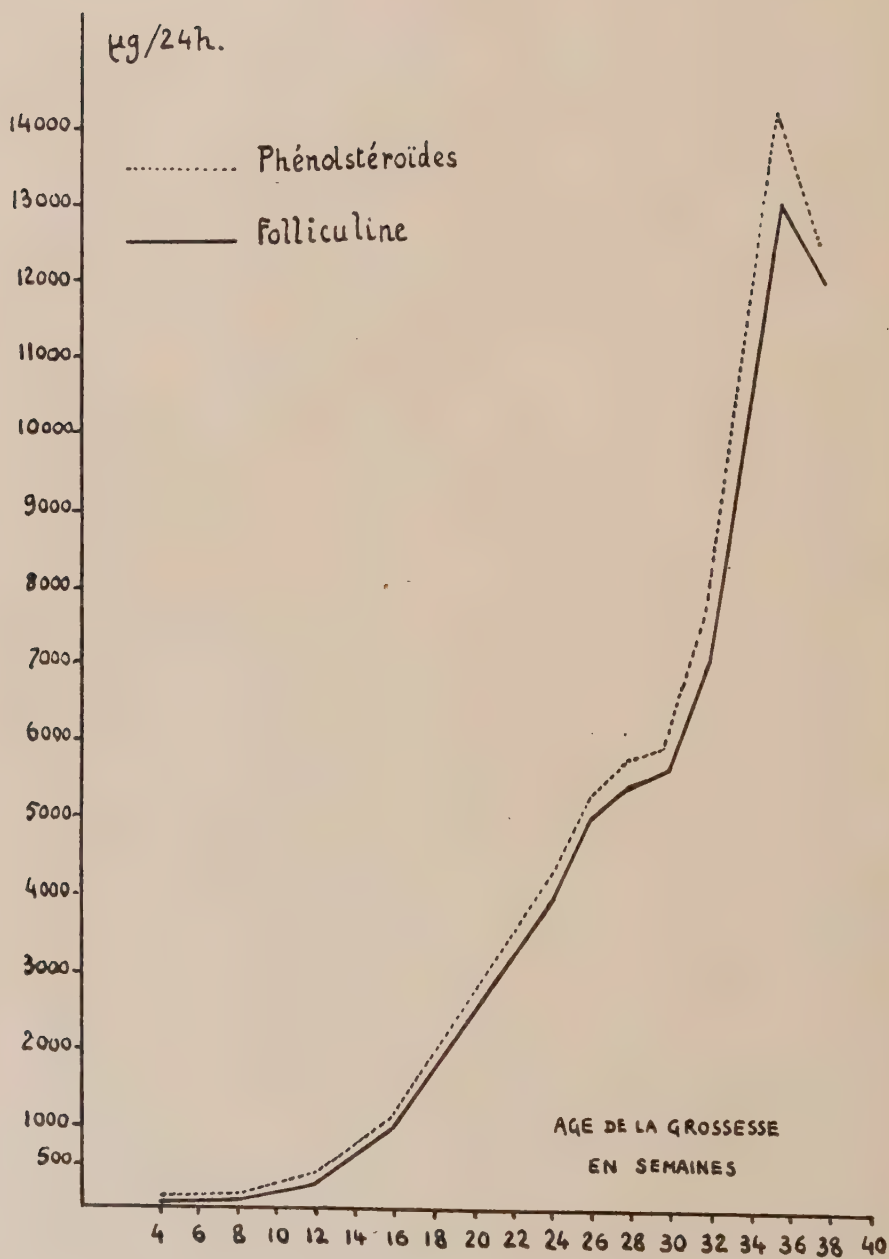
La même année, JAYLE [95], dans un article intitulé « Pathologie et traitement des avortements endocriniens », fixe les limites au-dessous desquelles la grossesse est arrêtée, à moins de 20 μ g de folliculine et moins de 60 μ g de phénolstéroïdes, avec une réaction de KOBER faible ou négative. L'hyperlutéinisme et l'hyperandrogénie sont définis. L'importance des corticoïdes est signalée, ouvrant un chapitre nouveau à l'étude des métabolites urinaires.

L'auteur conclut : « Les dosages des stéroïdes permettent, dans la majorité des cas, d'instituer une thérapeutique rationnelle, préventive ou curative, et d'adapter le traitement à chaque cas particulier ».

En 1953, JAYLE [101] publie une étude sur l'élimination des stéroïdes urinaires, au cours des grossesses normales et pathologiques. Cent seize grossesses y sont étudiées, chez des malades suivies régulièrement par des dosages répétés. L'auteur montre que la production des œstrogènes est indépendante de celle des lutéïdes. Le critère de l'interruption de la grossesse repose sur la persistance d'une élimination basse des stéroïdes, après stimulation de la production endogène de la folliculine, par un traitement aux œstrogènes de synthèse, pendant une semaine.

Cette même année, PLANTUREUX [145] rassemble l'étude complète de 387 grossesses portant sur les fonctions lutéale (GBS 13 et PG) et folliculinique (folliculine et phénolstéroïdes) au cours des trois premiers mois de la grossesse, qui conduit l'auteur à conclure :

« Le corps jaune gravidique est un producteur simultané de lutéïdes et d'œstroïdes ; mais la production de ces deux catégories d'hormones paraît être totalement indépendante l'une de l'autre. Sans vouloir diminuer la valeur séméiologique du dosage de prégnandiol, il apparaît que cette détermination est, à elle seule, insuffisante, et peut-être d'autant plus, que l'insuffisance folliculinique est plus fréquente et plus grave que l'insuffisance lutéale. Cependant, l'une et l'autre sont curables, dans de nombreux cas, si le traitement hormonal adéquat est institué en temps opportun ».



GRAPHIQUE V

Elimination des phénolstéroïdes et de la folliculine
au cours de la grossesse normale
(d'après JAYLE, CRÉPY, GUEGUEN et VEYRIN-FORRER)

L'introduction des méthodes de dosage récentes, qui rendent compte de taux inférieurs à 10 μg de folliculine par litre d'urine, a permis d'apprécier l'élimination urinaire de la folliculine en dehors de la grossesse [113].

Au cours du cycle menstruel, les taux de phénolstéroïdes sont inférieurs à 10 $\mu\text{g}/24$ heures en phase folliculaire, s'élèvent entre 25 et 40 μg au moment de l'ovulation, retombent à un niveau bas, puis atteignent 20 à 30 μg au milieu de la phase lutéale.

Dans les urines d'hommes, les quantités de phénolstéroïdes sont comprises entre 5 et 10 $\mu\text{g}/24$ heures.

Dans les urines d'enfants, de ménopauses, de castrations et d'aménorrhées hypofolliculiniques, on ne trouve que des traces indosables.

Si, au cours du cycle menstruel, le taux des phénolstéroïdes est toujours inférieur à 50 μg , il est presque toujours supérieur à 50 μg au cours de la grossesse.

Les études statistiques, poursuivies au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture, ont montré que l'élimination urinaire des stéroïdes neutres et celle des phénolstéroïdes sont indépendantes, tant au cours de la grossesse normale que dans les grossesses pathologiques.

Aux différentes époques de la gestation normale, les taux de stéroïdes neutres et phénoliques sont de véritables constantes biologiques. Il est donc possible d'établir un normogramme de l'élimination de ces stéroïdes au cours de la grossesse, et de définir pour les deux catégories de stéroïdes, deux ou trois degrés d'insuffisance hormonale.

L'étude statistique d'un grand nombre de dosages de la folliculine urinaire au cours de la grossesse pathologique, apporte la preuve de la réalité et de l'importance de ce que JAYLE propose d'appeler : « l'insuffisance folliculinique de la grossesse » [106].

Elle peut survenir à toutes les époques de la grossesse humaine ; elle est isolée ou associée à l'insuffisance lutéale.

Au début de la grossesse, elle est fréquente dans les menaces d'avortement et également au cours de grossesses évoluant apparemment normalement chez des femmes ayant eu des fausses-couches répétées. Non traitée, elle précède souvent l'apparition de métrorragies ; elle peut céder spontanément, mais souvent aboutit à des accidents graves. Lorsqu'un traitement œstrogénique est institué à temps, elle est curable, dans la majorité des cas, au cours du premier trimestre de la grossesse [115].

Quand l'insuffisance folliculinique s'installe dans la deuxième partie de la grossesse, elle est en règle générale isolée, le taux des

3 α -OH-stéroïdes et celui du prégnandiol étant le plus souvent normal, et il est possible d'en considérer deux formes : la première cède au traitement par les œstrogènes, la deuxième représente une lésion biochimique irréversible, et se rencontre en particulier au cours du diabète, et chez les femmes ayant présenté des morts fœtales au cours de leurs antécédents ou de la grossesse suivie [115].

Dans les toxémies gravidiques, elle peut être isolée ou associée à une insuffisance lutéale, qui en aggrave considérablement le pronostic.

L'insuffisance folliculinique, isolée et transitoire, est également la règle au moment des métrorragies qui se produisent dans les deux derniers trimestres de la gestation [115].

Il résulte de l'ensemble de ces données, que la production de folliculine par le placenta et plus tard par la corticosurrénale fœtale, est d'une importance majeure pour le développement de l'œuf et du fœtus. Dans la hiérarchie biologique, la folliculine doit être placée au-dessus des lutéoïdes.

Si l'insuffisance lutéale représente un facteur aggravant de l'insuffisance folliculinique, en revanche, la constatation d'un déficit modéré des stéroïdes neutres et du prégnandiol ne comporte pas un pronostic défavorable, lorsque le taux de la folliculine est normal.

Dans l'avortement endocrinien du premier trimestre, l'insuffisance folliculinique paraît être le facteur étiologique primordial. En revanche, il semble que l'insuffisance lutéale, même sévère, d'origine ovarienne, associée à une élimination normale de la folliculine, n'a qu'un rôle étiologique mineur dans les avortements du début. Elle n'acquiert de valeur pronostique que s'il existe des métrorragies [114].

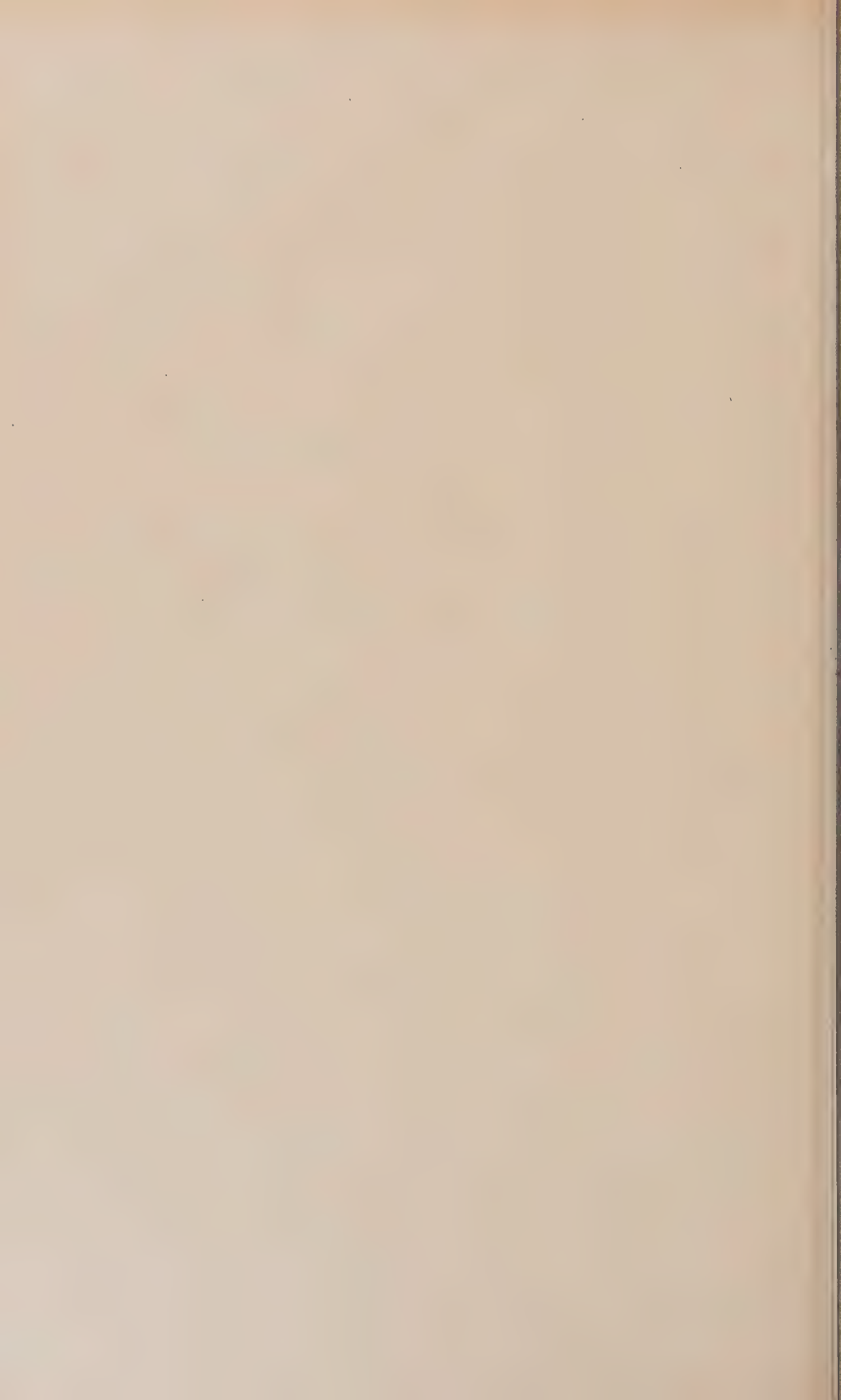
L'association, au début de la grossesse, de métrorragies et d'une insuffisance folliculinique et lutéale du deuxième ou du troisième degré, permet d'affirmer, avec une quasi-certitude, l'interruption de la grossesse. La même insuffisance, sans métrorragies, est compatible, dans un faible pourcentage de cas, avec l'évolution de la grossesse ; dans cette éventualité, deux analyses successives à huit jours de distance, après épreuve aux œstrogènes, sont nécessaires pour se rendre compte de l'évolution de la grossesse [115].

La majorité des anomalies endocriniennes de la gestation est curable lorsque le traitement hormonal est institué en temps voulu.

L'étude d'un grand nombre de grossesses ayant présenté des accidents antérieurs indique que, dans de nombreux cas, on constate l'apparition d'une anomalie endocrinienne à l'époque des accidents de grossesses antérieures [115].

TROISIEME PARTIE

Recherches personnelles



LA GROSSESSE NORMALE

LA GROSSESSE NORMALE

Détermination du normogramme de l'élimination urinaire des stéroïdes pendant la phase ovarienne de la grossesse

Les éléments de notre étude sont constitués par les quelque 3 000 fiches du Laboratoire d'Hormonologie du Professeur JAYLE à l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris.

Ces 3 000 observations classées, correspondent à l'ensemble des dosages effectués, au cours des neuf mois de la grossesse, par les nouvelles méthodes spécifiques, entre le 15 octobre 1955 et le 15 juillet 1956, sur les urines de femmes, dont les dernières règles se situent approximativement entre le 15 septembre 1955 et le 15 avril 1956, et qui présentaient soit :

- une menace d'avortement, définie par l'association de contractions douloureuses et de pertes sanglantes, ou au minimum par des métrorragies ;
 - des antécédents pathologiques obstétricaux, médicaux ou chirurgicaux ;
 - une stérilité primaire ou secondaire,
- et ayant donné lieu au minimum à un dosage de :
- 3 α -OH-stéroïdes (anciennement GBS 13) ;
 - prégnañdiol (spécifique) ;
 - folliculine ;
 - et éventuellement un dosage de 17-cétostéroïdes ; celui-ci pratiqué presque systématiquement lors des premières semaines de la grossesse. L'importance de cette détermination a été évoquée dans les chapitres précédents.

Notre étude porte exclusivement sur l'élimination des stéroïdes urinaires au cours du premier trimestre de la gestation.

Parmi les dosages donnant des résultats très anormaux, nous avons éliminé tous ceux qui n'ont pas été vérifiés par une double extraction, ainsi que les dosages sur lesquels nous n'avons pas pu recueillir les renseignements cliniques permettant de fixer avec certitude l'âge de la grossesse (compté en semaines à partir de la date du début des dernières règles).

Nous distinguons ensuite :

- les grossesses qui ont évolué au delà de la quinzième semaine, comme en témoignent les observations cliniques et les dosages ultérieurs ;
- les grossesses dont l'interruption a été confirmée par le médecin traitant.

Les critères que nous avons choisis pour sélectionner les grossesses utilisables en vue de l'étude statistique de l'élimination normale des 3 α -OH-stéroïdes, du prégnañdiol, des phénolstéroïdes et des 17-cétostéroïdes, ont été les suivants :

- poursuite certaine de la grossesse au delà de la quinzième semaine ;
- évolution normale du point de vue obstétrical et médical, c'est-à-dire :
 - sans incident hémorragique au cours des trois premiers mois, quelle que soit l'époque à laquelle le dosage ait été demandé ;
 - sans traitement vicariant susceptible de perturber les résultats des dosages, par administration de cortisone, hydrocortisone, Δ -cortisone, benzoate d'œstradiol ;
 - sans anomalie fonctionnelle rénale se traduisant par :
 - la présence d'albumine dans les urines,
 - un taux de créatinine inférieur à 0,7 g et supérieur à 1,4 g par vingt-quatre heures.

Nous avons constitué ainsi un groupe témoin de 262 grossesses pour lesquelles l'étude de l'élimination hormonale urinaire, au cours du premier trimestre de la gestation, a donné lieu à :

- 426 dosages de 3 α -OH-stéroïdes ;
- 419 dosages de prégnañdiol ;
- 426 dosages de folliculine ;
- 300 dosages de 17-cétostéroïdes.

Nous allons étudier successivement ces quatre catégories de métabolites.

NORMOGRAMME DES 3 α -OH-STEROIDES

(en mg/24 h)

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>	<i>Ecart-type</i>
5° - 6°	73	27	14-43	5,73
7° - 8°	85	27,24	15-42	5,51
9° - 10°	56	28,91	19-43	5,54
11° - 12°	82	29,24	15-45	5,97
13° - 14°	76	32,72	16-49	7,32
15° - 16°	55	34,89	18-55	7,56

L'analyse de variance, appliquée aux quatre premières quinzaines, pour lesquelles les écarts-type ne sont pas significativement différents les uns des autres, donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	290,91	3	96,97	2,98
Dans les classes ..	9470	291	32,55	

Le rapport des variances étant légèrement supérieur au seuil de signification à 5 %, il y a une indication d'une tendance des moyennes à augmenter.

La comparaison du taux moyen des onzième et douzième semaines avec celui des treizième et quatorzième semaines, révèle une variation très significative (supérieure au seuil de probabilité de 1/1 000°), mais la différence du taux moyen des quinzième et seizième semaines et du taux moyen des treizième et quatorzième semaines n'est pas significative.

NORMOGRAMME DU PREGANDIOL

(en mg/24 h)

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5 ^e ~ 6 ^e	73	9,89	4-28
7 ^e ~ 8 ^e	85	8,98	4-17
9 ^e ~ 10 ^e	55	9,87	4-17
11 ^e ~ 12 ^e	81	9,51	5-17
13 ^e ~ 14 ^e	75	12,65	4-25
15 ^e ~ 16 ^e	50	15,28	6-33

L'analyse de variance, appliquée aux quatre premières quinzaines, donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	53,40	3	17,80	
Dans les classes ..	3465,62	290	11,86	1,49

La variance entre classes ne diffère pas significativement de la variance dans les classes, et l'on peut admettre la constance du taux de préglandiol pendant les douze premières semaines, dont la moyenne générale est de 9,55 mg/24 heures.

NORMOGRAMME DE LA FOLLICULINE

(en $\mu g/24 h$)

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5 ^e - 6 ^e	73	113	10-485
7 ^e - 8 ^e	85	153	35-435
9 ^e - 10 ^e	56	183	70-405
11 ^e - 12 ^e	82	330	90-690
13 ^e - 14 ^e	76	643	210-1590
15 ^e - 16 ^e	55	1046	350-2515

Il est manifeste que le taux moyen de la folliculine, et la dispersion de ce taux dans chaque quinzaine, augmente en fonction du temps.

NORMOGRAMME DES 17-CETOSTEROIDES

(en $mg/24 h$)

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5 ^e - 6 ^e	71	11	5-27
7 ^e - 8 ^e	79	10,19	4-27
9 ^e - 10 ^e	47	9,21	4-20
11 ^e - 12 ^e	49	9,06	5-20
13 ^e - 14 ^e	31	9,94	3-17
15 ^e - 16 ^e	23	10,09	5-18

Pendant toute cette période de la gestation, le taux des 17-cétostéroïdes reste constant, et la moyenne générale est de 10,01 mg par vingt-quatre heures.

COMMENTAIRES

1. — 3 α -OH-stéroïdes :

Pendant le premier trimestre de la gestation, le taux des 3 α -OH-stéroïdes :

- est constant pendant les huit premières semaines et sensiblement égal à 27 mg/24 heures ;
- s'élève légèrement de la neuvième à la douzième semaine, en se maintenant sensiblement à 29 mg/24 heures ;
- s'élève régulièrement de la treizième à la seizième semaine, passant de 32 à 35 mg/24 heures.

2. — *Prégnandiol* :

Pendant les douze premières semaines de la gestation, le taux du prégnandiol est remarquablement constant et égal à 9,5 mg par vingt-quatre heures. Son taux croît régulièrement à partir de la treizième semaine.

3. — *Folliculine* :

Le taux de la folliculine est régulièrement croissant de la cinquième à la dixième semaine. Au cours des onzième et douzième semaines s'amorce une nette augmentation, qui s'affirme considérable à partir de la treizième semaine.

**Variation du taux d'élimination urinaire
du prégnandiol et de la folliculine
en fonction des antécédents et des incidents**

Nous reprenons les 347 grossesses qui ont évolué au delà de la quinzième semaine et dont nous avons précédemment extrait le groupe témoin, qui a servi à déterminer nos normogrammes.

Ces grossesses sont classées en fonction des antécédents obstétricaux en :

1° Grosse pathologie (GP) :

Pas d'enfant vivant et deux fausses-couches au minimum.

Un ou plusieurs enfants vivants et trois fausses-couches au minimum.

2° Petite pathologie (PP) :

Pas d'enfant vivant et une fausse-couche au maximum.

Un ou plusieurs enfants vivants et deux fausses-couches au maximum.

3° Stérilités (S) :

Primaire ou secondaire.

Une seconde classification en fonction des incidents hémorragiques nous conduit à considérer :

4° Hémorragies survenant au moment du dosage (HM).

5° Hémorragies s'étant manifestées au minimum une semaine avant ou après le dosage (HA).

Nous étudierons successivement les variations, en fonction des antécédents obstétricaux et des incidents hémorragiques :

— du prégnandiol ;

— de la folliculine ;

en nous limitant de la cinquième à la quatorzième semaine inclusivement.

PRÉGNANDIOL

L'étude mathématique de la variance, appliquée à chaque catégorie d'antécédents obstétricaux et d'incidents hémorragiques, est reproduite ci-après.

1° GROSSE PATHOLOGIE (GP) :

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5° - 6°	30	10,32	5-18
7° - 8°	25	8,20	4-13
9° - 10°	19	10,09	5-17
11° - 12°	23	9,78	5-14
13° - 14°	26	14,20	3-27

L'analyse de la variance donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	508,86	4	127,22	9,14
Dans les classes ..	1 647	118	13,95	
Total :	2 155,86	122		

Le rapport de la variance entre classes à la variance dans les classes étant d'environ 9,14, celui-ci est fortement significatif d'une différence entre les classes. En d'autres termes, il faut admettre que le taux du prégnandioli évolue en fonction du temps.

Dans cette évolution, les treizième et quatorzième semaines semblent jouer un rôle important. Cela suggère de restreindre l'application du test statistique d'analyse de variance aux quatre premières quinzaines seulement ; ce qui conduit au résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	70,74	3	23,60	2,3
Dans les classes ..	950,38	93	10,25	
Total :	1 021,12	96		

Le rapport des variances 2,3 est maintenant inférieur au seuil de signification 0,05 (5 %).

On peut admettre que le taux de prégnañdiol n'a pas évolué de la cinquième à la douzième semaine, et que la moyenne générale est de 9,60 mg/24 heures.

2° PETITE PATHOLOGIE (PP) :

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5° - 6°	60	9,71	2-28
7° - 8°	101	8,74	2-18
9° - 10°	71	9,15	4-21
11° - 12°	94	9,78	5-17
13° - 14°	91	11,81	2-24

L'analyse de la variance donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	510,44	4	127,61	9,58
Dans les classes ..	5 487,74	412	13,32	
Total :	5 998,18	416		

Le rapport des variances est très légèrement supérieur au seuil de probabilité de 1 %. Il y a donc une variation significative du taux de prégnañdiol en fonction du temps.

Dans cette évolution, la dernière quinzaine semble jouer, ici encore, un rôle important. Si l'on effectue l'analyse de variance sur les quatre premières quinzaines seulement, le rapport de la variance entre classes à la variance dans les classes n'est plus que de 1,74 et n'est pas significatif.

On peut admettre que le taux de prégnañdiol n'a pas évolué de la cinquième à la douzième semaine, et que la moyenne générale est de 9,30 mg/24 heures.

3° STÉRILITÉS (S) :

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5° - 6°	15	10,28	5-22
7° - 8°	14	8,15	2-16
9° - 10°	14	9,29	4-16
11° - 12°	11	8,09	1-14
13° - 14°	13	12,62	5-20

L'analyse de la variance donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	180,11	4	45,03	2,83
Dans les classes ..	987,51	62	15,92	
Total :	1 167,62	66		

Le rapport des variances est supérieur au seuil de signification à 5 % et montre une évolution du taux de prégnañdiol en fonction du temps. En restreignant comme précédemment l'analyse de variance aux quatre premières quinzaines, le rapport des variances tombe à 1,035.

On peut admettre que le taux du prégnañdiol n'a pas évolué de la cinquième à la douzième semaine, et que la moyenne générale est de 9,04.

4° HÉMORRAGIES SURVENANT AU MOMENT DU DOSAGE (HM) :

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5° - 6°	16	12,31	6-21
7° - 8°	27	7,71	3-18
9° - 10°	17	8,70	5-12
11° - 12°	21	10,05	5-15
13° - 14°	14	11,71	3-24

L'analyse de la variance donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	292,49	4	73,20	
Dans les classes ..	1 218,42	90	13,52	5,40
Total :	1 510,91	94		

Le rapport des variances est supérieur au seuil de signification à 1 % et montre une évolution du taux de prégnandiол en fonction du temps. En éliminant la dernière quinzaine, on obtient, dans ce cas, un ensemble de quatre moyennes, qui restent significativement différentes. Le rapport des variances est égal à 7,05 et dépasse le seuil de signification à 1 %.

La moyenne générale qui est de 9,43 n'a donc que peu de valeur.

5° HÉMORRAGIES S'ÉTANT MANIFESTÉES AVANT OU APRÈS LE DOSAGE (HA) :

<i>Semaine</i>	<i>Cas</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Extrêmes</i>
5 ^e - 6 ^e	3	6,66	5-10
7 ^e - 8 ^e	5	6,80	4-10
9 ^e - 10 ^e	7	10	5-21
11 ^e - 12 ^e	10	9,50	1-15
13 ^e - 14 ^e	15	11,71	6-14

L'analyse de la variance donne le résultat suivant :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
Entre classes	110,67	4	27,70	
Dans les classes ..	459,31	35	13,10	2,12
Total :	569,98	39		

Ce rapport n'est pas significatif.

Entre les quatre premières quinzaines seulement, il n'y a pas non plus de différences significatives, le rapport des variances étant de 0,97.

On peut admettre que l'effectif total des HA serait de toutes façons insuffisant pour révéler une évolution significative.

ETUDE DE LA VARIATION DU TAUX DE PREGNANDIOL
EN FONCTION DES ANTECEDENTS
ET DES INCIDENTS HEMORRAGIQUES

La première partie de cette étude permet de conclure à la stabilité du taux de prégnandiol dans chacun des groupes d'antécédents de la cinquième à la douzième semaine, il est donc possible de simplifier la comparaison selon les antécédents en regroupant tous les dosages de la cinquième à la douzième semaine et de comparer les taux moyens par groupe.

Moyennes par groupe :

Groupe	GP	PP	S	HM	HA
Prégnandiol moyen ..	9,60	9,30	9,04	9,43	8,77

L'analyse de la variance donne le résultat suivant :

	Somme des carrés	Degré de liberté	Variance	Rapport des variances
Entre classes	21,93	4	5,48	
Dans les classes ..	7 257,09	578	12,58	0,43

La variance entre les classes étant inférieure à la variance dans les classes (rapport 0,43), *il n'y a absolument aucune indication de l'existence de différences entre les taux de prégnandiol, selon les antécédents obstétricaux et les incidents hémorragiques, au cours de grossesses qui évoluent au delà de la quinzième semaine.*

Tous ces groupes peuvent être considérés comme n'en formant qu'un seul, de moyenne générale 9,32, c'est-à-dire peu différente de la moyenne retenue dans l'établissement de notre normogramme.

On peut procéder, à part, à une comparaison semblable sur les dosages des treizième et quatorzième semaines.

Groupe	GP	PP	S	HM	HA
Prégnandiol moyen ..	14,20	11,81	12,62	11,71	11,32

L'analyse de la variance donne les résultats suivants :

	<i>Somme des carrés</i>	<i>Degré de liberté</i>	<i>Variance</i>	<i>Rapport des variances</i>
	—	—	—	—
Entre classes	138,40	4	34,60	1,775
Dans les classes ..	3 002,34	154	19,50	

Le rapport des variances n'est pas non plus significatif pour cette période et la moyenne générale est encore peu différente de la moyenne retenue dans l'établissement de notre normogramme.

CONCLUSION

On peut admettre que le taux de prégnandiol, pendant tout le premier trimestre, est indépendant des antécédents obstétricaux et des incidents hémorragiques, lorsque la grossesse évolue au delà de la quinzième semaine.

FOLLICULINE

Il est manifeste que le taux moyen de la folliculine, et la dispersion de ce taux dans chaque quinzaine, augmentent en fonction du temps.

Pour savoir si ce taux varie selon les antécédents et les incidents hémorragiques, il est donc nécessaire d'étudier l'une après l'autre chacune des quinzaines.

Notre étude se bornera à comparer des moyennes, car la dispersion des taux de folliculine est trop grande pour que nous puissions valablement utiliser l'analyse de la variance.

— Cinquième et sixième semaine :

	<i>Témoin</i>	<i>GP</i>	<i>PP</i>	<i>S</i>	<i>HM</i>	<i>HA</i>
Nombre de cas	73	30	60	15	16	3
Moyennes	113	123	111	88	109	75

— Septième et huitième semaine :

Nombre de cas	85	25	101	14	27	5
Moyennes	153	169	156	182	167	125

— Neuvième et dixième semaine :

Nombre de cas	56	20	71	14	17	7
Moyennes	183	230	191	178	192	325

— Onzième et douzième semaine :

Nombre de cas	82	23	95	11	21	10
Moyennes	330	358	356	240	340	390

— Treizième et quatorzième semaine :

Nombre de cas	76	27	91	14	14	15
Moyennes	643	654	610	614	568	710

Lorsque les moyennes sont calculées sur un nombre de cas au moins égal à 20, on constate que celles-ci ne s'écartent jamais de plus de 10 % de la moyenne du groupe témoin.

CONCLUSION

On peut admettre que le taux de la folliculine, pendant tout le premier trimestre, est indépendant des antécédents obstétricaux et des incidents hémorragiques, lorsque la grossesse évolue au delà de la quinzième semaine.

COMMENTAIRES

Il résulte de cette étude que l'élimination urinaire des stéroïdes et en particulier du prégnandiol et de la folliculine, n'est influencée, ni par les antécédents obstétricaux, ni par les incidents hémorragiques, lorsque la grossesse évolue au delà de la quinzième semaine.

Cette constatation répond donc à l'objection que pourrait entraîner le choix des grossesses retenues pour établir nos normogrammes, lequel ne tient pas compte des antécédents pathologiques.

Elle permet, en outre, de considérer que la fonction ovarienne peut continuer à assurer la poursuite d'une grossesse normale, même si cette fonction a présenté des déficiences graves ayant entraîné une ou plusieurs fausses-couches au cours de précédentes gravidités.

Un passé obstétrical lourdement pathologique n'implique pas *ipso facto* la notion de lésion biologique irréversible.

Il est utile de noter que, dans la très grande majorité des cas, les femmes suivies par des dosages hormonaux ont été soumises à un traitement adapté, le cas échéant, au dysfonctionnement hormonal révélé par ces dosages.

Les heureux résultats obtenus plaident en faveur des dosages hormonaux au cours de la grossesse, qui seuls permettent d'instituer une thérapeutique raisonnée efficace.

LA GROSSESSE PATHOLOGIQUE

II

LA GROSSESSE PATHOLOGIQUE

Détermination des zones d'insuffisance pour chaque catégorie de métabolites

La dispersion des taux des différents métabolites, étudiés au cours des grossesses normales, par rapport à la moyenne, nous permet de considérer que, pour une moyenne égale à 100, l'élimination reste normale dans la zone comprise entre 140 et 60, soit 100 ± 40 .

Nous fixons arbitrairement la limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère à mi-chemin entre la limite inférieure de la zone normale et l'insuffisance absolue.

Nous considérons qu'il y a insuffisance absolue lorsque les taux trouvés correspondent à ceux que l'on rencontre pendant la première phase du cycle menstruel, soit :

- pour les 3 α -OH-stéroïdes $\leq$ à 13 mg/24 h
- pour le prégnerdiol $\leq$ à 1,55 mg/24 h
- pour la folliculine $\leq$ à 20 μ g/24 h

La démarcation entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère correspondra donc : au taux de base minimum, représentant l'insuffisance absolue, augmenté de 30 % de la différence entre la moyenne normale et le taux de base.

Nous allons appliquer cette méthode de calcul aux trois catégories de métabolites : 3 α -OH-stéroïdes, prégnerdiol et folliculine.

3 α -OH-STÉROIDES

CINQUIÈME A HUITIÈME SEMAINE

Entre l'insuffisance absolue = 13 mg et la normale = 27 mg se situent : la limite inférieure de la zone normale et la limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère.

L'activité du corps jaune gravidique normal se traduit par une excrétion urinaire de $27 - 13 = 14$ mg de 3 α -OH-stéroïdes.

Dire que la zone normale correspond à une élimination de 40 % supérieure ou inférieure au taux moyen normal, c'est dire que cette zone englobe tous les taux compris entre :

$$27 \pm \frac{14 \times 40}{100} = 27 \pm 5,6 \text{ mg}$$

La limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère est représentée par un taux de :

$$13 + \frac{14 \times 30}{100} = 13 + 4,2 = 17,2 \text{ mg}$$

ou ce qui revient au même :

$$27 - \frac{14 \times 70}{100} = 27 - 9,8 = 17,2 \text{ mg}$$

Nous venons de fixer les limites de zones comme suit :

— Normale	:	comprise	entre	32,60	mg	et	21,40	mg
— Insuffisance modérée :		»	»	21,40	»	»	17,20	»
— Insuffisance sévère :		»	»	17,20	»	»	13	»
— Insuffisance absolue :		égale	ou	inférieure	à		13	»

Le même raisonnement nous conduit à fixer les limites de zones comme suit :

NEUVIÈME A DOUZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	35,4	mg	et	22,6	mg
— Insuffisance modérée :		»	»	22,6	»	»	17,8	»
— Insuffisance sévère :		»	»	17,8	»	»	13	»
— Insuffisance absolue :		égale	ou	inférieure	à		13	»

TREIZIÈME ET QUATORZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	40,6	mg	et	24,8	mg
— Insuffisance modérée :		»	»	24,8	»	»	18,9	»
— Insuffisance sévère :		»	»	18,9	»	»	13	»
— Insuffisance absolue :		égale	ou	inférieure	à		13	»

QUINZIÈME ET SEIZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	43,7	mg	et	26,1	mg
— Insuffisance modérée :		»	»	26,1	»	»	19,6	»
— Insuffisance sévère :		»	»	19,6	»	»	13	»
— Insuffisance absolue :		égale	ou	inférieure	à		13	»

PRÉGNANDIOL

CINQUIÈME A DOUZIÈME SEMAINE

Entre l'insuffisance absolue = 1,55 mg et la normale = 9,55 mg, se situent la limite inférieure de la zone normale et la limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère.

L'activité du corps jaune gravidique normal se traduit par une excrétion urinaire de $9,55 - 1,55 = 8$ mg de prégnandiols.

Dire que la zone normale correspond à une élimination de 40 % supérieure ou inférieure au taux moyen normal, c'est dire que cette zone englobe tous les taux compris entre :

$$9,55 \pm \frac{8 \times 40}{100} = 9,55 \pm 3,2 \text{ mg}$$

La limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère est représentée par un taux de :

$$9,55 - \frac{8 \times 70}{100} = 9,55 - 5,6 = 3,95 \text{ mg}$$

Nous venons de fixer les limites de zones comme suit :

— Normale	:	comprise entre	12,75 mg	et	6,35 mg
— Insuffisance modérée :		»	»	6,35	» » 3,95 »
— Insuffisance sévère :		»	»	3,95	» » 1,55 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à			1,55 »

TREIZIÈME ET QUATORZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise entre	17,1 mg	et	8,2 mg
— Insuffisance modérée :		»	»	8,2	» » 4,90 »
— Insuffisance sévère :		»	»	4,9	» » 1,55 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à			1,55 »

QUINZIÈME ET SEIZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise entre	20,8 mg	et	9,8 mg
— Insuffisance modérée :		»	»	9,8	» » 5,70 »
— Insuffisance sévère :		»	»	5,7	» » 1,55 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à			1,55 »

FOLLICULINE

CINQUIÈME ET SIXIÈME SEMAINE

Entre l'insuffisance absolue = 20 μg et la normale = 113 μg se situent la limite inférieure de la zone normale et la limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère.

L'activité du corps jaune gravide normal se traduit par une excrétion urinaire de $113 - 20 = 93 \mu\text{g}$ de folliculine.

Dire que la zone normale correspond à une élimination de 40 % supérieure ou inférieure au taux moyen normal, c'est dire que cette zone englobe tous les taux compris entre :

$$113 \pm \frac{93 \times 40}{100} = 113 \pm 37 \mu\text{g}$$

La limite entre l'insuffisance modérée et l'insuffisance sévère est représentée par un taux de :

$$113 \pm \frac{93 \times 70}{100} = 113 - 65 = 48 \mu\text{g}$$

Nous venons de fixer les limites de zones comme suit :

— Normale	:	comprise	entre	150 μg	et	76 μg
— Insuffisance modérée :		»	»	76	»	48 »
— Insuffisance sévère :		»	»	48	»	20 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à				20 »

SEPTIÈME ET HUITIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	206 μg	et	100 μg
— Insuffisance modérée :		»	»	100	»	60 »
— Insuffisance sévère :		»	»	60	»	20 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à				20 »

NEUVIÈME ET DIXIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	248 μg	et	118 μg
— Insuffisance modérée :		»	»	118	»	69 »
— Insuffisance sévère :		»	»	69	»	20 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à				20 »

ONZIÈME ET DOUZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	454 μg	et	206 μg
— Insuffisance modérée :		»	»	206 »	»	113 »
— Insuffisance sévère :		»	»	113 »	»	20 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à				20 »

TREIZIÈME ET QUATORZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	892 μg	et	394 μg
— Insuffisance modérée :		»	»	394 »	»	206 »
— Insuffisance sévère :		»	»	206 »	»	20 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à				20 »

QUINZIÈME ET SEIZIÈME SEMAINE

— Normale	:	comprise	entre	1 456 μg	et	636 μg
— Insuffisance modérée :		»	»	636 »	»	328 »
— Insuffisance sévère :		»	»	328 »	»	20 »
— Insuffisance absolue :		égale ou inférieure à				20 »

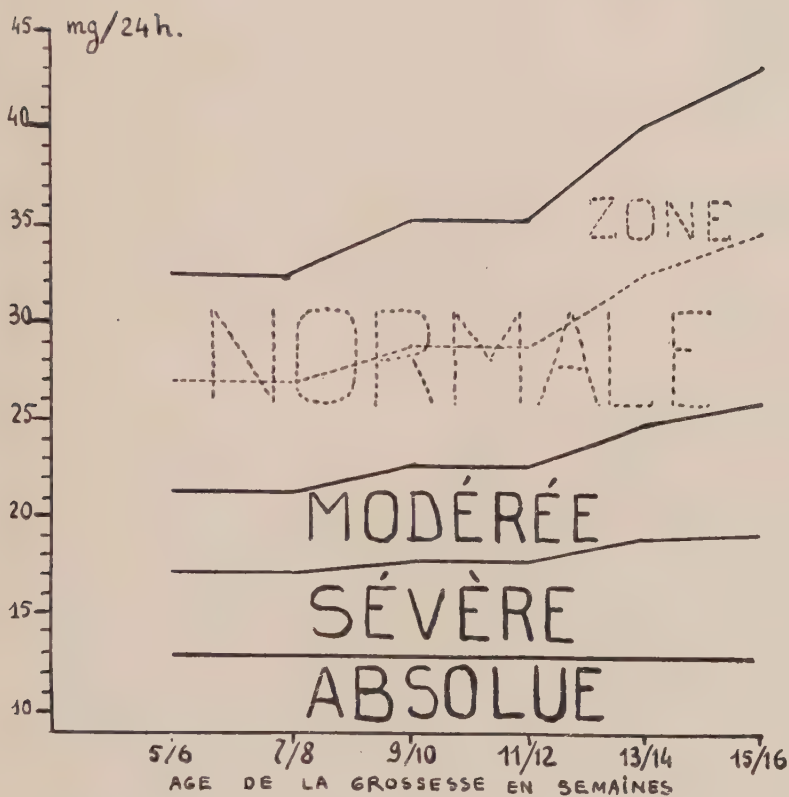
Nous groupons tous nos résultats en un tableau récapitulatif, en arrondissant tous nos chiffres pour rendre les lectures plus aisées.

Une part d'arbitraire entrant dans la fixation des limites de zones, nos chiffres n'ont pas une valeur absolue sur le plan biologique, mais infèrent une idée des ordres de grandeur à retenir.

Les différentes zones en fonction du temps sont délimitées graphiquement sur les trois schémas suivants (*graphiques 6, 7 et 8*).

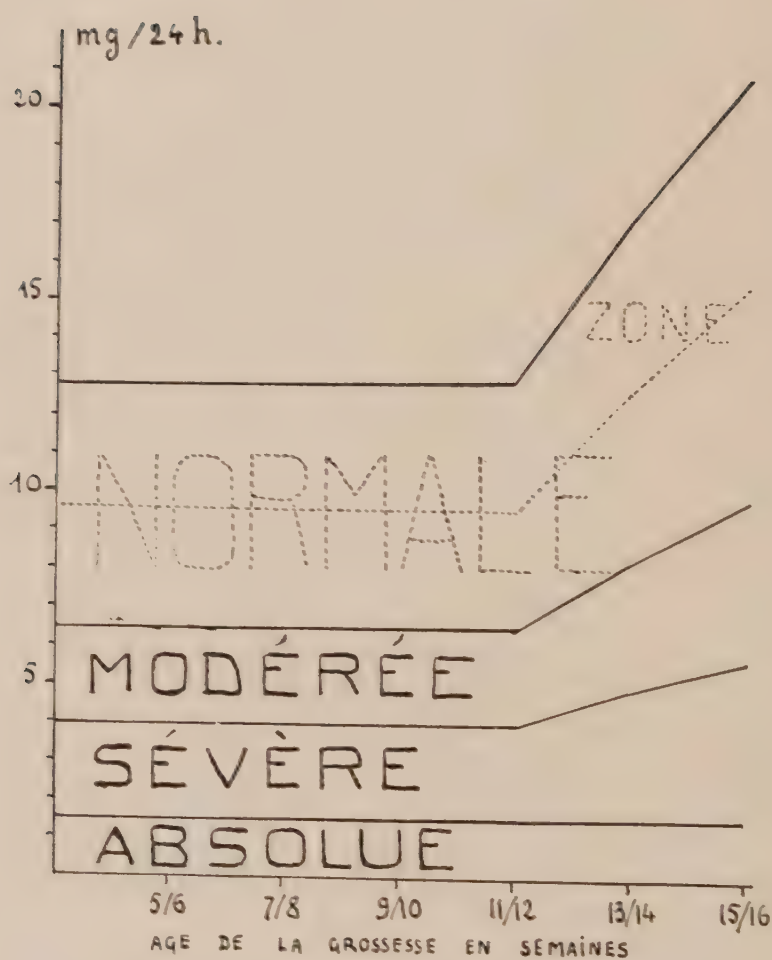
TABLEAU RECAPITULATIF

Semaines	3- α -OH-stéroïdes en mg/24 h				Prégnandiol en mg/24 h				Folliculine en μ g/24 h			
	N	IM	IS	IA	N	IM	IS	IA	N	IM	IS	IA
5° - 6°	33	21	17	13	13	6,5	4	1,6	150	75	50	20
7° - 8°	33	21	17	13	13	6,5	4	1,6	210	100	60	20
9° - 10°	36	23	18	13	13	6,5	4	1,6	250	120	70	20
11° - 12°	36	23	18	13	13	6,5	4	1,6	460	210	115	20
13° - 14°	41	25	19	13	17	8	5	1,6	900	400	210	20
15° - 16°	44	26	20	13	21	10	6	1,6	1 460	640	330	20



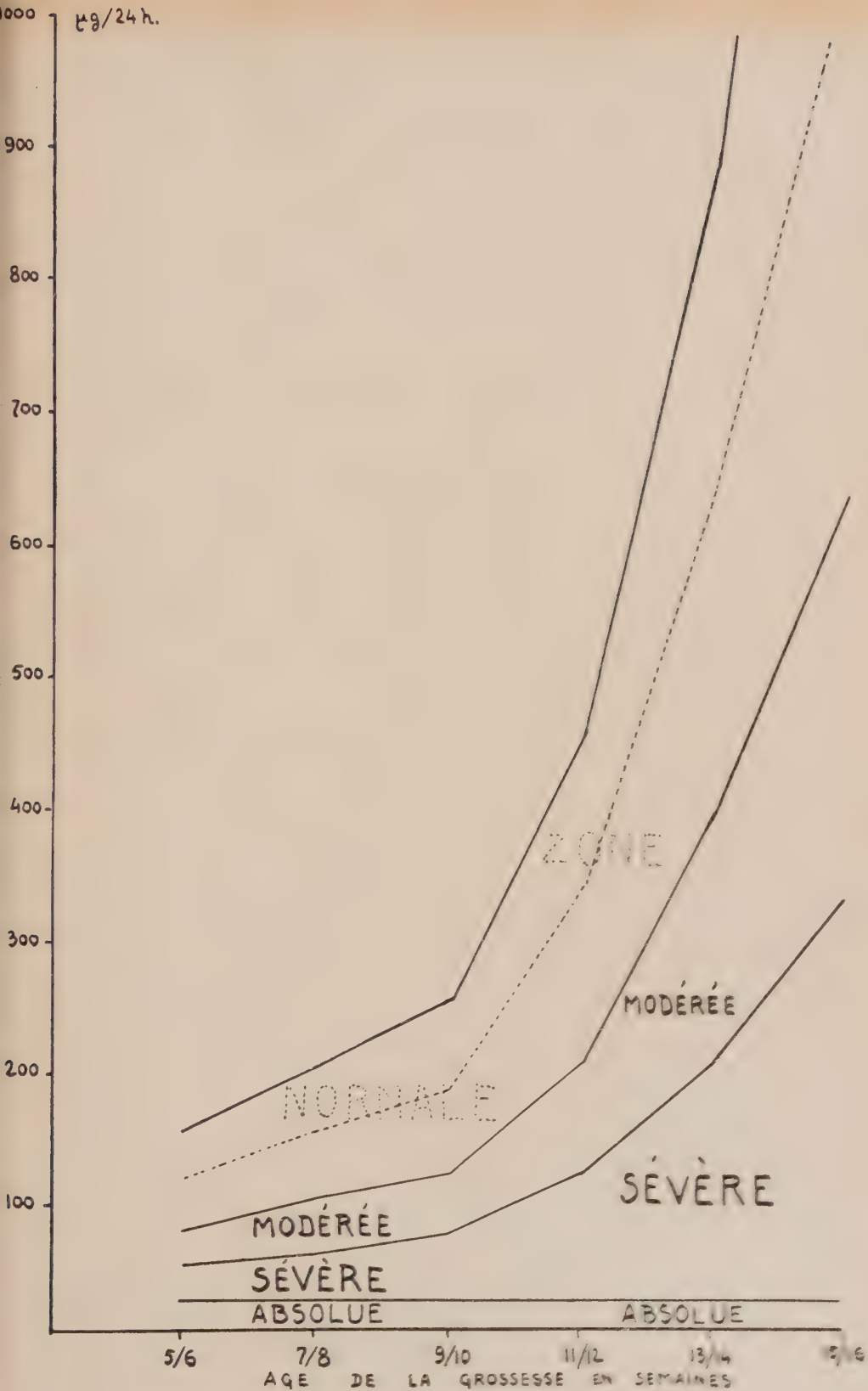
GRAPHIQUE VI

Zones d'insuffisance des 3 α -OH-stéroïdes



GRAPHIQUE VII

Zones d'insuffisance du prégnandiol



GRAPHIQUE VIII

ETUDE CRITIQUE

Pour donner toutes leurs valeurs aux limites de zones que nous venons de fixer, nous reprenons les dosages qui ont servi à établir nos normogrammes.

Pour chaque catégorie de métabolites, nous allons calculer le pourcentage de dosages qui se maintiennent dans chaque zone.

1° 3 α -OH-STÉROÏDES

<u>Nombre de cas</u>	<u>IA</u>	<u>IS</u>	<u>IM</u>	<u>N</u>	<u>> N</u>
426	0	11	66	295	54
%	0	2,5	15,5	69,5	12,5

2° PRÉGNANDIOL

<u>Nombre de cas</u>	<u>IA</u>	<u>IS</u>	<u>IM</u>	<u>N</u>	<u>> N</u>
419	0	7	70	290	52
%	0	1,5	17	69	12,5

3° FOLLICULINE

<u>Nombre de cas</u>	<u>IA</u>	<u>IS</u>	<u>IM</u>	<u>N</u>	<u>> N</u>
427	2	12	80	257	76
%	0,5	3	18,5	60	18

On peut constater la bonne distribution de tous ces taux dans les différentes zones, qui montre que 60 à 70 % des dosages sont situés dans la zone délimitée comme normale.

Toutes ces grossesses, qui ont évolué sans incident clinique, n'ont présenté d'insuffisance hormonale que dans 20 % des cas environ.

Étant donné les critères retenus pour la sélection de ce groupe, qui ne tiennent pas compte des antécédents pathologiques, nous pouvons estimer que 80 % des résultats correspondent à la normalité vraie et que si nous avions disposé d'un matériel idéal, ces taux seraient légèrement supérieurs.

Le même calcul de pourcentage appliqué aux 347 grossesses, qui ont toutes évolué au delà de la quinzième semaine, mais qui ont pu présenter des incidents hémorragiques, donne le résultat suivant :

1° PRÉGNANDIOL

<u>Nombre de cas</u>	<u>IA</u>	<u>IS</u>	<u>IM</u>	<u>N ou > N</u>
GP = 123	0 = 0 %	1 = 0,8 %	16 = 13 %	107 = 86,2 %
PP = 417	0 = 0 %	11 = 3,6 %	72 = 17,3 %	334 = 80,1 %
S = 67	1 = 1,5 %	2 = 3 %	44 = 15 %	54 = 80 %
HM = 95	0 = 0 %	3 = 3 %	17 = 18 %	75 = 79 %
HD = 40	1 = 2,5 %	0 = 0 %	7 = 17 %	32 = 80 %

2° FOLLICULINE

<u>Nombre de cas</u>	<u>IA</u>	<u>IS</u>	<u>IM</u>	<u>N ou > N</u>
GP = 124	0 = 0 %	1 = 0,8 %	16 = 13 %	107 = 86,2 %
PP = 418	3 = 0,7 %	16 = 3,8 %	94 = 22,5 %	305 = 73 %
S = 68	0 = 0 %	2 = 3 %	11 = 16 %	55 = 81 %
HM = 95	1 = 1 %	4 = 4,2 %	17 = 17,9 %	73 = 76,9 %
HD = 41	0 = 0 %	1 = 2,5 %	6 = 15 %	33 = 82,5 %

Ces résultats montrent que le pourcentage d'insuffisance est sensiblement le même d'un groupe à l'autre.

Cette constatation corrobore l'étude de la variance, qui nous avait permis d'admettre que les taux de prégnandiol et de folliculine, pendant tout le premier trimestre, sont indépendants des antécédents obstétricaux et des incidents hémorragiques, lorsque la grossesse évolue au delà de la quinzième semaine.

Le plus faible pourcentage d'insuffisance rencontré dans le groupe (GP) doit être attribué à l'administration systématique de diéthylstilbœstrol à ces malades au tout début de ces grossesses, qui semblaient particulièrement menacées.

Les insuffisances hormonales

L'ensemble de nos observations est représenté par 503 grossesses, qui ont donné lieu à plus de 1 000 séries de dosages.

En vue de cette étude, nous avons primitivement retenu 465 grossesses pour lesquelles des dosages avaient été pratiqués pendant les quatorze premières semaines.

En l'absence d'autre information clinique, nous considérons que la grossesse poursuit une évolution normale lorsqu'un dosage pratiqué après la quinzième semaine ne fait pas prévoir l'imminence d'une fausse-couche.

Pour 70 grossesses, nous n'avons pu recueillir auprès des médecins traitants, les renseignements qui nous manquaient sur l'évolution ultérieure. Nous les avons éliminées.

Il nous reste donc 395 grossesses, au cours desquelles 637 séries de dosages ont été demandées, dont 111 à la suite d'une menace d'avortement.

Nous étudierons successivement :

- l'insuffisance absolue ;
- l'insuffisance sévère ;
- l'insuffisance modérée ;
- l'élimination normale ;
- l'élimination supérieure à la normale.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, comme nous l'avons rappelé dans la première partie de notre travail, on peut admettre que le taux de prégnandiol est le plus représentatif de l'activité lutéale du corps jaune. Nous ne retiendrons la notion d'insuffisance lutéale, que par rapport à l'insuffisance d'élimination urinaire du prégnandiol.

Dans chaque groupe, nous distinguerons les insuffisances isolées et les insuffisances associées, en fonction des manifestations cliniques, limitées aux hémorragies contemporaines des dosages.

I. — INSUFFISANCES ABSOLUES

Ce groupe comprend 29 dosages, qui correspondent à 29 malades différentes, car nous n'avons pas d'exemple montrant une insuffisance absolue maintenue pendant une semaine. Dans la majorité des cas, l'avortement a lieu dans la semaine qui suit, ou bien, dans une conjoncture meilleure, le corps jaune répond à la stimulation du traitement œstrogénique d'épreuve immédiatement institué et les taux urinaires se relèvent.

Ces 29 malades se répartissent comme suit :

- Insuffisance lutéale absolue et insuffisance folliculinique absolue :
Nous n'avons pas rencontré d'insuffisances absolues associées, sans hémorragies.
Avec hémorragies : 13 cas = 13 avortements.
- Insuffisance lutéale absolue et insuffisance folliculinique sévère :
2 cas avec hémorragies = 2 avortements
2 » sans » = 2 »
- Insuffisance lutéale absolue et insuffisance folliculinique modérée :
3 cas avec hémorragies = 3 avortements
1 » sans » = 1 évolution
- Insuffisance folliculinique absolue et insuffisance lutéale sévère :
1 cas avec hémorragies = 1 évolution
2 » sans » = 1 évolution et 1 avortement
- Insuffisance folliculinique absolue et insuffisance lutéale modérée :
2 cas avec hémorragies = 2 avortements
2 » sans » = 2 »
- Insuffisance folliculinique absolue et taux de prégnandiol normal :
1 cas sans hémorragies = 1 évolution.

De l'examen de ces résultats, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Lorsque l'on trouve, au début de la grossesse, des taux de prégnandiol et de folliculine semblables à ceux rencontrés au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel, on peut affirmer l'interruption de la grossesse (13 cas = 13 avortements).

Lorsque l'insuffisance hormonale est dissociée, une grossesse peut évoluer, même si l'un des deux métabolites est dans la zone d'insuffisance absolue.

Si l'insuffisance lutéale absolue isolée semble comporter un pronostic plus sombre (8 cas = 7 avortements) que l'insuffisance folliculinique absolue isolée (8 cas = 4 avortements), on peut se demander si le traitement œstrogénique d'épreuve est plus efficace vis-à-vis de l'insuffisance folliculinique que vis-à-vis de l'insuffisance lutéale.

Cette constatation montre, en outre, qu'il n'existe aucune corrélation entre la sécrétion urinaire de la folliculine et du prégnandiol. Il serait vain, dans ce cas, comme certains auteurs l'ont avancé, de rechercher un équilibre en bascule dont la rupture amènerait l'interruption de la grossesse [20].

Les deux fonctions hormonales majeures du corps jaune sont complètement indépendantes.

II. — INSUFFISANCES SÉVÈRES

Ce groupe comprend 58 dosages qui correspondent à 56 malades différentes :

Les 58 dosages se répartissent comme suit :

- Insuffisance lutéale sévère et insuffisance folliculinique sévère :
13 cas avec hémorragies = 10 avortements et 3 évolutions
2 » sans » = 1 » 1 »
- Insuffisance lutéale sévère et insuffisance folliculinique modérée :
8 cas sans hémorragies = 8 évolutions
- Insuffisance lutéale sévère et taux de folliculine normal :
1 cas avec hémorragies = 1 évolution
6 » sans » = 6 »
- Insuffisance folliculinique sévère et insuffisance lutéale modérée :
6 cas avec hémorragies = 5 avortements et 1 évolution
6 » sans » = 4 » 2 »
- Insuffisance folliculinique sévère et taux de prégnandiol normal :
1 cas avec hémorragies = 1 évolution
15 » sans » = 3 avortements et 12 évolutions

L'insuffisance sévère, qu'elle soit associée ou isolée, comporte un pronostic redoutable lorsqu'elle est accompagnée d'hémorragies (21 cas = 15 avortements, soit 71 %).

S'il n'existe pas de signes cliniques de menace d'avortement, le pronostic reste réservé (37 cas = 8 avortements, soit 21,6 %).

Lorsque l'insuffisance sévère ne porte que sur le prégnandiol, le pronostic est alors favorable (15 cas = 15 évolutions).

L'insuffisance folliculinique sévère isolée entraîne un pronostic réservé (sans hémorragies : 21 cas = 7 avortements, soit 33 %), et d'autant plus grave, si elle s'accompagne de métrorragies (7 cas = 5 avortements, soit 71,4 %).

Elle est cependant compatible avec la poursuite de la grossesse, comme nous l'avons vu pour l'insuffisance folliculinique absolue, lorsqu'un traitement est institué à temps (avec hémorragies : 2 évolutions sur 7 cas, soit 28,5 %), (sans hémorragies : 14 évolutions sur 21 cas, soit 66,6 %). L'insuffisance du corps jaune peut donc porter uniquement sur la folliculine et elle est le plus souvent curable.

Une insuffisance lutéale sévère, associée à une élimination de folliculine normale ou modérément insuffisante, comporte un pronostic excellent, si, comme ce fut le cas pour l'ensemble de nos observations, un traitement progestéronique est institué (15 cas = 15 évolutions).

L'insuffisance lutéale exclusive existe donc bien et seule l'administration de progestérone permet une évolution quasi certaine de la grossesse, car elle cède remarquablement, même si cette insuffisance sévère s'accompagne de métrorragies.

Cette étude de l'insuffisance lutéale ou folliculinique sévère isolée est un exemple supplémentaire de la disparité complète entre les fonctions progestéronique et œstrogène du corps jaune.

III. — INSUFFISANCES MODÉRÉES

Ce groupe comprend 183 dosages, dont 31 ont été pratiqués en période hémorragique.

Leur répartition se fait comme suit :

- Insuffisance lutéale modérée et insuffisance folliculinique modérée :
5 cas avec hémorragies = 3 évolutions et 2 avortements
35 » sans » = 30 » 5 »
- Insuffisance lutéale modérée et taux de folliculine normal ou supérieur à la normale :
10 cas avec hémorragies = 10 évolutions
57 » sans » = 52 » et 5 avortements
- Insuffisance folliculinique modérée et taux de prégnañdiol normal ou supérieur à la normale :
16 cas avec hémorragies = 11 évolutions et 5 avortements
60 » sans » = 60 »

Le pronostic de l'insuffisance modérée est nettement meilleur que dans les groupes précédents ; pour 183 dosages, on n'observe que 17 avortements, soit 9 %.

L'insuffisance folliculinique modérée isolée ou associée comporte, cependant encore, un pronostic grave en présence de phénomènes hémorragiques (21 cas = 7 avortements, soit 33 %).

Dans le cas d'insuffisances modérées associées, au cours de menaces d'avortements, le pronostic demeure réservé (5 cas = 2 avortements, soit 40 %).

L'insuffisance lutéale modérée isolée ne comporte qu'un faible pourcentage d'interruptions de grossesses (67 cas = 5 avortements, soit 7,5 %).

En résumé, la constatation d'une insuffisance hormonale modérée commande la mise en œuvre d'un traitement correctif adapté à l'insuffisance constatée et les résultats de la thérapeutique sont très encourageants.

IV. — ÉLIMINATION NORMALE

Les 228 dosages qui montrent une élimination normale de prégnandiol et de folliculine ont été effectués chez des femmes qui présentaient, soit :

- une menace d'avortement (13 cas);
- des antécédents pathologiques obstétricaux ;
- une stérilité primaire ou secondaire ;
- une primiparité tardive ;
- une grossesse traitée pour insuffisance hormonale.

Nous étudierons à part les grossesses avec menace d'avortement :
13 cas = 13 évolutions.

Tous les autres cas constituent un groupe témoin de 215 dosages pour lesquels 3 d'entre eux ont été suivis d'un avortement, soit 1,4 %.

Les conclusions suivantes s'imposent :

La menace d'avortement, pendant le premier trimestre de la grossesse, ne comporte aucun pronostic fâcheux, si l'élimination des stéroïdes urinaires reste dans la zone normale.

Nous ouvrons une parenthèse pour reproduire les observations des grossesses qui ont été interrompues, bien qu'ayant présenté antérieurement une élimination hormonale normale.

A. — Mme C... est adressée au laboratoire pour contractions douloureuses.

Les dosages effectués au cours de la sixième semaine après la date du début des dernières règles ont donné les résultats suivants :

3 α -OH	Prégnandiol	Folliculine	17-cétostéroïdes
—	—	—	—
24,6 mg	8,7 mg	90 μ g	10,6 mg

A la septième semaine apparaissent des pertes sanglantes qui font poser le diagnostic possible de grossesse extra-utérine ; les dosages sont repris :

3 α -OH	Prégnandiol	Folliculine	17-cétostéroïdes
—	—	—	—
19 mg	3,4 mg	50 μ g	7,7 mg
IM	IS	IS	

A la neuvième semaine, les dosages montrent une insuffisance absolue du prégnandiol et de la folliculine.

L'avortement est confirmé à la dixième semaine.

Il y a lieu de s'interroger sur le caractère naturel de cette fausse-couche, chez cette malade en observation (?) dans un hôpital.

B. — Mme B... : antécédents 2 F.C. à un mois et demi et deux mois et demi.

Cette malade présentait une hyperandrogénie (14,2 mg de 17-cétostéroïdes) avec une élimination normale du prégnandiol et de la folliculine lors de deux dosages pratiqués, l'un à la sixième semaine, l'autre à la septième semaine, figurant donc deux fois dans notre statistique.

Nous n'avons pas pu recueillir d'autres informations cliniques et nous n'avons aucune précision sur la date de cet avortement, qui a pu être tardif et se manifester après la seizième semaine.

En éliminant ces deux malades, nous pouvons considérer que l'absence d'insuffisance hormonale, constatée pendant le premier trimestre de la grossesse, est un gage certain de sa bonne évolution.

Dans de nombreux cas, où un traitement hormonal avait été institué avant les dosages, et parfois poursuivi sans raison valable après, celui-ci, bien qu'inutile, s'est révélé inoffensif, comme l'a déjà montré CHEMERY [31] et contrairement à l'opinion de certains auteurs [142].

V. — ÉLIMINATION SUPÉRIEURE A LA NORMALE

Ce groupe, qui comporte 139 dosages, dont 26 ont été pratiqués en période hémorragique, n'est pas à proprement parler pathologique. On y rencontre seulement 3 grossesses interrompues. Ces dernières méritent une étude détaillée.

La première n'est qu'un cas très particulier, car il ne s'agissait pas d'une grossesse, mais en fait d'une môle. Les dosages ont révélé à la dixième semaine, des taux extraordinairement élevés de tous les métabolites sauf des 17-cétostéroïdes, à savoir :

<u>3 α-OH</u>	<u>Prégnandiols</u>	<u>Folliculine</u>	<u>17-cétostéroïdes</u>
55 mg	25,5 mg	690 μ g	10 mg

La deuxième, pour laquelle le médecin traitant avait jugé utile de signaler un hirsutisme marqué, présentait des métrorragies au moment des dosages, demandés au cours de la neuvième semaine.

Ceux-ci ont donné les résultats suivants :

<u>3 α-OH</u>	<u>Prégnandiols</u>	<u>Folliculine</u>	<u>17-cétostéroïdes</u>
30 mg	13,6 mg	395 μ g	17 mg

Cette grossesse a été interrompue au cours de la treizième semaine.

La troisième avait un passé obstétrical gravement pathologique : 3 fausses-couches à trois mois, suivies d'une stérilité secondaire.

Les dosages pratiqués à la neuvième semaine, ont donné les résultats suivants :

<u>3 α-OH</u>	<u>Prégnandiols</u>	<u>Folliculine</u>	<u>17-cétostéroïdes</u>
26,4 mg	10,1 mg	440 μ g	17,5 mg

Il s'agissait dans ces deux derniers cas d'hyperandrogénies, l'une témoignant d'une grossesse hyperhormonale globale, l'autre allant de pair avec une hyperfolliculinie.

Nous n'avons pas eu connaissance du traitement prescrit à la suite de ces dosages et il aurait été intéressant de savoir si une thérapeutique cortisonique avait été instituée.

Le caractère pathologique de l'hyperandrogénie, constatée au début de la grossesse, nous conduit à étudier l'influence de cette hyperandrogénie sur les taux d'élimination des 3 α -OH-stéroïdes, du prégnañdiol et de la folliculine.

L'hyperandrogénie

Nous définissons l'hyperandrogénie comme résultant d'une élimination urinaire de 17-cétostéroïdes supérieure ou égale à 40 % de la moyenne normale, que nous avons fixé précédemment à 10 mg par 24 heures.

Nous avons relevé 86 cas, où les dosages s'accompagnent d'un taux de 17-cétostéroïdes égal ou supérieur à 14 mg/24 heures, et qui se répartissent par quinzaines comme suit :

CINQUIÈME ET SIXIÈME SEMAINE = 24 cas

	Moyenne	Extrêmes	
— 17-cétostéroïdes	17 mg	14 mg -	27 mg
— 3 α -OH-stéroïdes	33 »	20 » -	84 »
— Prégnandiol	11 »	4 » -	28 »
— Folliculine	136 μ g	10 μ g -	485 μ g

SEPTIÈME ET HUITIÈME SEMAINE = 22 cas

— 17-cétostéroïdes	17,7 mg	14 mg -	27 mg
— 3 α -OH-stéroïdes	32,5 »	18 » -	42 »
— Prégnandiol	10,7 »	4 » -	18 »
— Folliculine	216 μ g	35 μ g -	615 μ g

NEUVIÈME ET DIXIÈME SEMAINE = 13 cas

— 17-cétostéroïdes	17 mg	14 mg -	20 mg
— 3 α -OH-stéroïdes	34 »	26 » -	47 »
— Prégnandiol	11,3 »	6 » -	21 »
— Folliculine	231 μ g	105 μ g -	515 μ g

ONZIÈME ET DOUZIÈME SEMAINE = 11 cas

— 17-cétostéroïdes	15,5 mg	14 mg -	20 mg
— 3 α -OH-stéroïdes	35 »	25 » -	49 »
— Prégnandiol	11 »	8 » -	13 »
— Folliculine	437 μ g	170 μ g -	680 μ g

TREIZIÈME ET QUATORZIÈME SEMAINE = 10 cas

	Moyenne	Extrêmes	
— 17-cétostéroïdes	16,4 mg	14 mg -	21 mg
— 3 α -OH-stéroïdes	41 »	28 » -	74 »
— Prégnandiol	14,7 »	8 » -	23 »
— Folliculine	663 μ g	260 μ g -	1 285 μ g

QUINZIÈME ET SEIZIÈME SEMAINE = 6 cas.

— 17-cétostéroïdes	16 mg	14 mg -	18 mg
— 3 α -OH-stéroïdes	41 »	29 » -	55 »
— Prégnandiol	16 »	10 » -	19 »
— Folliculine	1 356 μ g	680 μ g -	1 800 μ g

L'étude de tous ces résultats nous permet de porter les remarques suivantes :

1° 3 α -OH-STÉROÏDES

A toutes les périodes considérées, la moyenne des taux frise la limite supérieure de la moyenne normale.

Il est juste de noter que si l'on trouve souvent des taux supérieurs à la normale (31 cas = 36 %) et même parfois exceptionnellement élevés, il existe des hyperandrogénies qui ne s'accompagnent pas d'une élévation parallèle des 3 α -OH-stéroïdes ; ceux-ci restent cependant presque toujours dans les limites de la zone normale (2 cas dans la zone d'insuffisance modérée, moins de 2 %).

2° PRÉGNANDIOL

L'influence de l'hyperandrogénie sur le taux d'élimination du prégnandiol est modeste, tout au plus observe-t-on une élévation de la moyenne, égale à 10 % du normogramme (17 cas dans la zone supérieure à la normale = 20 %).

3° FOLLICULINE

Les résultats sont très dissociés. Ils montrent une élévation des taux moyens à la limite supérieure de la moyenne normale, la dépassant même au cours de la septième et huitième semaine.

Une hyperfolliculinie est rencontrée 27 fois (31 %), une insuffisance folliculinique sévère 5 fois (6 %), et une insuffisance modérée 11 fois (13 %).



CONCLUSIONS GENERALES

Notre travail est divisé en trois parties.

Dans la première partie, nous avons présenté l'état actuel des connaissances sur les stéroïdes neutres et phénoliques, qui sont éliminés dans les urines de la femme enceinte.

La deuxième partie a été réservée à une revue générale des méthodes de dosage de ces stéroïdes, applicables à la clinique.

Dans la troisième partie, nous avons réalisé une étude statistique portant sur 637 dosages de prégnañdiol et 639 dosages de phénol-stéroïdes, pratiqués à l'Ecole de Puériculture, au cours de 395 grossesses âgées de cinq à seize semaines après la date du début des dernières règles.

Les dosages ont été effectués par les nouvelles modalités techniques mises au point dans ce laboratoire et permettant après hydrolyse enzymatique de réaliser le dosage spécifique du prégnañdiol et de la folliculine.

Sur ces 395 grossesses, 262 ont été considérées comme étant sensiblement normales, en nous référant à leurs antécédents et à l'absence de complications au moment des dosages.

Les critères qui ont servi à sélectionner les 262 grossesses du groupe témoin sont les suivants :

- poursuite certaine de la grossesse au delà de la quinzième semaine ;
- évolution normale du point de vue obstétrical et médical, c'est-à-dire :
 - sans incident hémorragique au cours des trois premiers mois, quelle que soit l'époque à laquelle le dosage ait été demandé ;
 - sans traitement vicariant susceptible de perturber les résultats des dosages, par l'administration de cortisone, hydrocortisone, Δ -cortisone, benzoate d'œstradiol ;
 - sans anomalie fonctionnelle rénale se traduisant par :
 - la présence d'albumine dans les urines,
 - un taux de créatinine inférieur à 0,7 g et supérieur à 1,4 g par vingt-quatre heures.

Ce groupe a permis d'établir un normogramme de l'élimination urinaire de ces stéroïdes, qui a fait l'objet d'un tableau en fonction de l'âge de la grossesse.

L'analyse de variance, appliquée à la dispersion des taux des différents dosages par quinzaines, a donné toute sa valeur aux chiffres des normogrammes.

Pendant le premier trimestre de la gestation, le taux des 3 α -OH-stéroïdes neutres :

- est constant pendant les huit premières semaines après les dernières règles et sensiblement égal à 27 mg/24 heures ;
- s'élève très faiblement de la neuvième à la douzième semaine, en se maintenant sensiblement à 29 mg/24 heures ;
- augmente régulièrement de la treizième à la seizième semaine, passant de 32 à 35 mg/24 heures.

Pendant les douze premières semaines de la gestation, le taux du prégnandiol est remarquablement constant et égal à 9,5 mg par vingt-quatre heures. Son taux croît régulièrement à partir de la treizième semaine pour atteindre 15 à 16 mg/24 heures au cours de la seizième semaine.

Le taux nycthémeral de la folliculine est régulièrement croissant de la cinquième à la dixième semaine, passant de 113 à 183 μ g. Au cours des onzième et douzième semaines, s'amorce une nette augmentation (330 μ g) qui s'affirme considérable à partir de la treizième semaine (plus de 1 000 μ g à la quinzième semaine).

Pendant toute cette période de la gestation, le taux des 17-cétostéroïdes reste constant (10 mg/24 heures).

La constance de l'élimination du prégnandiol pendant les dix premières semaines, la distribution gaussienne des résultats, le fait de trouver un taux moyen qui est le double de celui obtenu par la même méthode au milieu de la phase lutéale du cycle menstruel, sont autant d'arguments qui témoignent de la valeur analytique de la méthode utilisée.

L'augmentation croissante du taux de la folliculine de la cinquième à la seizième semaine, apporte également la preuve que cette technique est à même d'évaluer quantitativement l'excrétion de la folliculine au cours du premier trimestre de la gestation.

On peut donc définir le normogramme de l'excrétion du prégnandiol et de la folliculine au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les mêmes conclusions sont valables pour les 3 α -OH-stéroïdes et les 17-cétostéroïdes, ce qui confirme les recherches antérieures.

Il est cependant à noter, que la moyenne des normogrammes serait sans doute un peu plus élevée, si elle avait été établie sur un matériel idéal de femmes normales.

Le deuxième groupe concerne 347 grossesses, ayant des antécédents pathologiques obstétricaux, ou ayant présenté des complications au moment des dosages, mais ayant évolué au delà de la quinzième semaine.

Ce groupe est divisé en cinq sous-groupes :

1° Grosse pathologie :

Pas d'enfant vivant et deux fausses-couches au minimum.

Un ou plusieurs enfants vivants et trois fausses-couches au minimum.

2° Petite pathologie :

Pas d'enfant vivant et une fausse-couche au maximum.

Un ou plusieurs enfants vivants et deux fausses-couches au maximum.

3° Stérilités :

Primaire ou secondaire.

4° Hémorragies survenant au moment du dosage.

5° Hémorragies s'étant manifestées au minimum une semaine avant ou après le dosage.

L'analyse de variance appliquée à ces 347 grossesses, pour chaque groupe, démontre que l'élimination urinaire du prégnañdiol et de la folliculine n'est influencée d'une façon significative, ni par les antécédents obstétricaux, ni par les incidents hémorragiques, lorsque la grossesse évolue au delà de la quinzième semaine.

Il existe cependant de petites différences, si l'on juge les résultats d'après le pourcentage des taux de prégnañdiol et de phénol-stéroïdes qui se trouvent, pour chaque groupe, dans la zone des insuffisances sévères et absolues.

On trouve dans ces zones :

5 % de résultats dans le groupe des normales

1,6 % » » antécédents sévères

8 % » » antécédents mineurs

7,5 % » » stérilités

8,2 % » » hémorragies contemporaines

5 % » » hémorragies avant ou après

On peut en déduire :

- que les anomalies de l'excrétion des stéroïdes ne dépendent pas des antécédents ;
- qu'une grossesse peut évoluer normalement chez une femme ayant présenté des antécédents importants ;
- que seuls les dosages systématiques peuvent révéler l'existence d'une insuffisance hormonale.

Il est cependant à souligner que chez ces malades présentant des insuffisances hormonales, un traitement vicariant a été institué.

Pour l'étude de la grossesse pathologique, nous avons considéré l'évolution de la grossesse en fonction du taux d'élimination des stéroïdes.

Pour cela, nous avons classé les taux d'élimination du prégnandiol et de la folliculine en cinq catégories :

- insuffisance absolue ;
- insuffisance sévère ;
- insuffisance modérée ;
- élimination normale ;
- élimination supérieure à la normale.

Les conclusions suivantes résultent de l'ensemble de ces résultats :

La constatation, au cours d'une grossesse, d'une insuffisance lutéale absolue et d'une insuffisance folliculinique absolue ou sévère, permet d'affirmer l'interruption de la grossesse.

L'insuffisance lutéale absolue ou l'insuffisance folliculinique absolue isolée est compatible avec une évolution ultérieure de la grossesse.

Cette circonstance n'a été rencontrée cependant que 4 fois, dont une seule fois pour l'insuffisance lutéale, ce qui suggère que l'insuffisance lutéale absolue est, plus encore que l'insuffisance folliculinique absolue, la preuve de l'interruption de la grossesse.

Le groupe des insuffisances hormonales sévères est particulièrement intéressant à envisager, car il permet de dégager la valeur sémiologique de l'insuffisance folliculinique, qui est très supérieure à celle de l'insuffisance lutéale.

En effet, lorsque les deux types d'insuffisance sévère sont associés, on retrouve avec une légère atténuation (73 % de grossesses interrompues) le même pronostic que dans l'éventualité précédente.

En revanche, si l'insuffisance lutéale sévère est isolée, le pronostic est excellent, qu'il y ait des métrorragies ou non (100 % d'évolutions).

Dans le cas d'une insuffisance folliculinique sévère avec métrorragies, le pronostic est toujours grave, même si l'insuffisance lutéale sévère n'y est pas associée (71 % de grossesses interrompues).

Lorsque, dans ce groupe, il n'y a pas de métrorragies, le pourcentage de grossesses qui évoluent est beaucoup plus important, mais le nombre d'interruptions est encore très appréciable (21 % de grossesses interrompues).

Cela montre la valeur séméiologique du taux de la folliculine au début de la grossesse.

Le problème de savoir si cette insuffisance folliculinique préexiste à la mort fœtale, ne peut être résolu que par l'exploration dynamique du corps jaune en dehors de la grossesse. Cette étude est poursuivie actuellement par le Professeur JAYLE à l'Ecole de Puériculture.

Lorsque l'élimination du prégnandiол et de la folliculine est normale, il existe une haute probabilité d'une évolution ultérieure de la grossesse. On est en effet impressionné par le fait que 100 % des grossesses ont évolué.

L'hyperandrogénie, dans les premiers mois de la grossesse, peut présenter un caractère pathologique et entraîner des avortements à répétition nommés par JAYLE « avortements par stress surrénalien ». En dehors de la grossesse, elle peut être un facteur de stérilité. Cette hyperandrogénie stéroïdique cède remarquablement au traitement cortisonique, qui inhibe la fonction corticotrope de l'hypophyse, démontrant sur le plan pratique tout l'intérêt que présente le dosage des 17-cétostéroïdes au début de la grossesse.

Le pourcentage des succès obtenus par ce traitement est le meilleur témoignage de l'intérêt de cette thérapeutique dans la prévention des fausses-couches.

L'hyperandrogénie s'accompagne en règle d'une augmentation des 3 α -OH-stéroïdes. Nous avons remarqué que dans ce groupe l'élévation du taux des phénolstéroïdes au-dessus de la normale était plus fréquent que dans les autres groupes, sans pouvoir en tirer une règle générale.

Si, nous référant aux taux de l'excrétion folliculinique au cours de la phase lutéale, nous fixons à 50 μ g la limite supérieure de l'excrétion non gestative de ces métabolites, nous trouvons que sur 639 dosages pratiqués au cours de grossesses qui ont évolué, 23, soit 3,6 %, se situaient dans la zone non gestative.

En d'autres termes, 96,4 % des dosages se trouvaient dans la zone gestative du taux des phénolstéroïdes, ce qui sans autres commentaires montre la valeur de cette détermination pour un diagnostic

chimique de la grossesse au début ; il est en effet à remarquer que ce pourcentage intéresse des grossesses dont un grand nombre est anormal, ce qui laisse à supposer qu'il approcherait encore davantage de 100 % si l'on s'était adressé à une collectivité de femmes normales.

Si nous éliminons les grossesses qui étaient sûrement interrompues au moment du dosage, soit 17 grossesses caractérisées par une insuffisance lutéale absolue et une insuffisance folliculinique sévère ou absolue, il reste 31 grossesses pour lesquelles on ne pouvait affirmer l'interruption.

Si nous retirons encore les grossesses qui présentaient une insuffisance lutéale et folliculinique sévère associées, soit 15 grossesses, cela ramène à 16 le nombre de grossesses qui ont été interrompues, sans que les dosages permettent de l'affirmer.

Cela représente 4 % des grossesses adressées à l'Ecole de Puériculture, pour des antécédents mineurs ou importants ou pour des menaces de fausses-couches.

Ce pourcentage est nettement plus faible que celui qui est indiqué par toutes les statistiques publiées antérieurement.

Il est la meilleure preuve séméiologique des dosages et de celle des thérapeutiques correctives utilisées.

A l'heure actuelle, nier la valeur séméiologique des dosages hormonaux au cours de la grossesse, c'est se priver d'un guide précieux qui élimine les errements d'une thérapeutique aveugle.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
JAYLE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ABARDANEL (A.). — *J. Clin. End.*, 1948, 8, 615.
2. ADLER (L.). — *Nature*, 1934, 133, 798.
3. ALLEN (W.M.), VIERGIVER (E.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, 141, 837.
4. ALLEN (W.M.). — *J. Clin. Endoc.*, 1950, 10, 7.
5. ASCHEIM (S.), ZONDEK (B.). — *Klin. Woch.*, 1927, 6, 1322.
6. ASTWOOD (E.B.), JONES (G.E.S.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, 137, 397.
7. BACHMAN (C.). — *J. Biol. Chem.*, 1939, 131, 455.
8. BACHMAN (C.), PETTIT (D.S.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, 138, 689.
9. BACHMAN (C.), PETTIT (D.S.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, 41, 507.
10. BATTES (R.N.), COHEN (H.). — *Fed. Proceedings*, 1947, 6, 236.
11. BAULD (W.S.). — *The J. of Endoc.*, 1954, 56, 426.
12. BEALL (D.). — *Biochem. J.*, 1940, 34, 1293.
13. BÉCLÈRE (C.), JAYLE (M.F.). — *C.R. Soc. Fr. Gyn.*, 1952, 3, 117.
14. BÉNARD (H.), CRUZ-HORN (A.), RAMBERT (P.). — *Ann. Endoc.*, 1952, 13, 312.
15. BENDER (S.). — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1947, 54, 6.
16. BENDER (S.). — *Brit. Med. J.*, 1948, 1, 683.
17. BISSET (N.G.), BROOKSBANK (B.W.L.), HASLEWOOD (G.A.D.). — *Nature*, 1948, 162, 701.
18. BONDONNY (R.), CASTETS (Ph.), DEMANGE (G.), BALLAND (P.). — *Presse Méd.*, 1951, 59, 19, 367.
19. BORTH (R.). — *Coll. sur fonct. lutéale*. Paris, Masson, 1954, 2, 27-40.
20. BOURGAREL (R.), FERRANTI (L.). — *Gyn. Obst.*, 1951, 3, 2, 239.
21. BRADSHAW (T.E.), JESSUP (W.J.E.). — *J. Endoc.*, 1953, 9, 427.
22. BROWNE (J.S.L.), HENRY (J.S.), VENNING (E.H.). — *J. Clin. Inv.*, 1937, 16, 678.
23. BROWNE (J.S.L.), HENRY (J.S.), VENNING (E.H.). — *J. Clin. Inv.*, 1938, 17, 503.
24. BROWNE (J.S.L.), HENRY (J.S.), VENNING (E.H.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1939, 38, 927.
25. BROWN (J.B.). — *The J. of Endoc.*, 1952, 8, 3, 196-210.

26. BROWN (J.B.). — *Biochem. J.*, 1955, 60, 185.
27. BUTENANDT (A.). — *Naturwiss.*, 1929, 17, 879.
28. BUXTON (C.L.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1940, 40, 202.
29. CADERAS DE KERLEAU (J.), JALLATTE (C.S.). — *Gyn. Obst.*, 1951, 50, 3, 318.
30. CHANEY (A.L.), MAC KEE (W.E.), FISHER (R.H.), MAC COLGAN (S.P.). — *J. Clin. Endoc. Métabol.*, 1952, 12, 735.
31. CHEMERY (B.). — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1953 (170 p. dactylogr.).
32. COHEN (S.L.), MARRIAN (G.F.). — *Bioch. J.*, 1934, 28, 1603.
33. COHEN (S.L.), MARRIAN (G.F.). — *Lancet*, 1935, 1, 674.
34. COHEN (S.L.), MARRIAN (G.F.). — *Biochem. J.*, 1936, 30, 57.
35. COPE (C.L.). — *Brit. Med. J.*, 1940, 2, 545.
36. DAVIS (C.D.), HAMBLEN (E.C.), CUYLER (W.K.), BAPTIST (M.). — *J. Clin. End.*, 1942, 2, 317.
37. DAVIS (M.E.), FUGO (N.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, 65, 283.
38. DAVIS (M.E.), FUGO (N.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, 66, 34.
39. DAVIS (M.E.), FUGO (N.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 69, 436.
40. DAVIS (M.E.), PLOTZ (E.J.). — *Acta Endoc.*, 1956, 21, 3, 245-248.
41. DEVIS (R.). — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 3, 451.
42. DICZFALUZY (E.). — *Acta Endoc.*, 1955, 20, 3, 216.
43. DINGEMANSE (E.), LAQUEUR (E.), BORCHARDT (H.). — *Bioch. J.*, 1937, 31, 500.
44. DOBRINER (K.), LIEBERMAN (S.), RHOADS (R.D.H.). — *J. Biol. Chem.*, 1948, 72, 241.
45. DOBRINER (K.), LIEBERMAN (S.). — A symp. on steroid hormones, 1950, page 60. University of Wisconsin Press.
46. DOISY (E.A.), VELER (C.D.), THAYER (S.A.). — *Am. J. Phys.*, 1929, 90, 329.
47. DOISY (E.A.), CURTIS. — *J. Biol. Chem.*, 1931, 91, 647.
48. DOISY (E.A.), MAC CORQUODALE. — *J. Biol. Chem.*, 1936, 115, 434.
49. DORFMAN (R.I.), HORWITT (B.N.), FISH (W.R.). — *Science*, 1942, 96, 496.
50. ENGEL (L.L.). — Recent progress in hormone research, 1950, 5, 335.
51. ENGEL (L.L.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, 185, 1, 255.
52. FINKELSTEIN (H.), HESTRIN (S.), KOCK (W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, 64, 64.
53. GORNALL (A.G.), MAC DONALD (M.P.). — *J. Biol. Chem.*, 1953, 201, 279.
54. GUTERMAN (H.S.). — *J. Clin. Endoc.*, 1944, 4, 262.
55. GUTERMAN (H.S.). — *J. Clin. Endoc.*, 1945, 5, 407.
56. GUTERMAN (H.S.). — *J.A.M.A.*, 1946, 131, 378.
57. GUTERMAN (H.S.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 356.
58. GUTERMAN (H.S.), SCHROEDER (M.S.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 495.
59. GUTERMAN (H.S.), TULSKY (A.S.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1949, 58, 495.

60. GUTERMAN (H.S.). — Recent progress in hormone research, 1953, 8, 293.
61. HAIN (A.M.), ROBERTSON (E.M.). — *Brit. Med. J.*, 1939, 1, 1926.
62. HAIN (A.M.). — *J. Endoc.*, 1942, 3, 10.
63. HAMBLEN (E.C.), ASHLEY (C.), BAPTIST (M.). — *Endoc.*, 1939, 24, 1.
64. HAMBLEN (E.C.). — *Endoc.*, 1939, 24, 269.
65. HAMBLEN (E.C.). — *Endoc. Gyn.* Charles C. Thomas, 1939, Springfield édit.
66. HARTMAN (M.), LOCHER (F.). — *Helv. Chim. Acta*, 1935, 18, 160.
67. HEARD (R.D.H.), SOBEL (H.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, 165, 687.
68. HEARD (R.D.H.), SOBEL (H.), VENNING (E.H.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, 165, 699.
69. HEARD (R.D.H.), HOFFMAN (M.M.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, 141, 329.
70. HECHTER (O.), ZAFFARONI (H.), PINCUS (G.) et coll. — Recent progress in hormone research, 1951, 6, 215.
71. HENDERSON (J.), MAC LAGAN (N.F.), WHEATLEY (V.R.), WILKINSON (H.J.). — *J. Endoc.*, 1949, 6, 41.
72. HENRY (R.), JARRIGE (P.), THÉVENET (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1952, 44, 872, 897.
73. HUBER (D.). — *Biochem. J.*, 1947, 41, 609.
74. HUIS in't VELD (L.G.). — Coll. sur fonct. lutéale. Paris, Masson, 1954, 3, 43.
75. JAILER (J.W.). — *Endocrinology*, 1947, 41, 198.
77. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), WOLF (P.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1943, 25, 308.
78. JAYLE (M.F.), LACOMME (M.), CRÉPY (O.), VANDEL (S.), JUDAS (O.). — *Ann. Endoc.*, 1945, 6, 162.
79. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), LIBERT (O.), VANDEL (S.), JUDAS (O.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1946, 28, 372.
80. JAYLE (M.F.), LACOMME (M.), CRÉPY (O.), JUDAS (O.). — *Ann. Endoc.*, 1948, 9, 316.
81. JAYLE (M.F.), THOYER-ROZAT (J.), VALLIN (Y.). — *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1949, 1, 5, 503.
82. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), MESLIN (F.). — *Ann. Endoc.*, 1949, 9, 145.
83. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), TIPREY (T.). — *Ann. Endoc.*, 1949, 9, 155.
84. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), JUDAS (O.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 20, 11-12, 1592.
85. JAYLE (M.F.). — Exposés annuels de biochimie médicale. Paris, Masson, 1950, 11, 147.
86. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), JUDAS (O.). — *Ann. Endoc.*, 1950, 2, 2, 97.
87. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1950, 32, 11-12, 106.
88. JAYLE (M.F.). — *Gyn. et Obst.*, 1950, 49, 336.
89. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), CADORET (Th.). — *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1950, 2, 234.

90. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), JUDAS (O.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1950, 32, 1077.
91. JAYLE (M.F.), VALLIN (Y.), VANDEL (S.). — *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1950, 2, 4 bis, 218.
92. JAYLE (M.F.). — *Bull. Soc. Fr. Gyn. Obst.*, 1951, 3, 5, 755.
93. JAYLE (M.F.). — *Exp. Ann. Bioch. Méd.* Paris, Masson, 1952, 14, 189.
94. JAYLE (M.F.). — *Presse Médicale*, 1952, 60, 18, 377.
95. JAYLE (M.F.). — *Presse Médicale*, 1952, 60, 23, 492.
96. JAYLE (M.F.). — *Traité de pathologie chimique*. Paris, Masson, 1952.
97. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1952, 34, 3-4, 435.
98. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1952, 10, 1-2, 44.
99. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1952, 10, 1-2, 65.
100. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Ann. Endoc.*, 1953, 14, 1, 74.
101. JAYLE (M.F.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 36, 1790.
102. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), GUÉGUEN (J.), VEYRIN-FORRER (F.). — *Gyn. et Obst.*, 1953, 52, 4, 329.
103. JAYLE (M.F.), DESGREZ (P.), SERPICELLI (J.), ROZEK (J.). — *Ann. Endoc.*, 1953, 14, 5.
104. JAYLE (M.F.), DECOURT (J.), MICHARD (J.P.), BAILLIEU (E.). — *Comm. à la Soc. d'Endoc. Ann. Endoc.*, 1953, 14, 886.
105. JAYLE (M.F.). — *Médecine et Laboratoire*, 1954, 34, 167.
106. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Coll. sur fonct. lutéale*. Paris, Masson, 1954, 2, 1.
107. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Coll. sur fonct. lutéale*. Paris, Masson, 1954, 1, 103.
108. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Gyn. Obst.*, 1954, 53, 1, 6.
109. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1954, 1-2, 108.
110. JAYLE (M.F.), SCHAPIRA (G.). — *Précis de chimie physiol. et séméiol.*, Paris, Masson édit., 1956.
111. JAYLE (M.F.). — *Gynéco. Prat.*, 1956, 7, 1.
112. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.), MESLIN (F.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956, 38, 2-3, 505-534.
113. JAYLE (M.F.), HÉRON (M.), MÉTAY (S.), CRÉPY (O.). — *Arch. Biol. Méd. (Sem. Hôp.)*, 1956, 32, 4, 25.
114. JAYLE (M.F.). — *Bruxelles Médical*, 1956, 36, 240.
115. JAYLE (M.F.). — *Communications personnelles*.
116. KAGAWA (C.M.), SHIPLEY (E.G.), MEYER (R.K.). — *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 1952, 80, 281.
117. KLOPPER (A.), MICHIE (E.), BROWN (J.B.). — *J. Endoc.*, 1955, 12, 209.
118. KOBER (S.). — *Biochem. Zschr.*, 1931, 239, 209.
119. KOBER (S.). — *Biochem. J.*, 1938, 32, 357.

120. LELONG (M.), VANDEL (S.), BORNICHE (P.), JAYLE (M.F.). — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 5, 922.
121. LOEWE (S.), LANGE (F.). — *Klin. Woch.*, 1927, 6, 1322.
122. MAC CORMACK (G.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1946, 51, 722.
123. MACK (H.C.), PARKS (A.E.). — *J. Clin. Endoc.*, 1947, 7, 351.
124. MARKER (R.E.), KAMM (O.), MC GREW (R.V.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 616.
125. MARKER (R.E.), BINKLEY (S.B.), WITTLE (E.L.), LAWSON (E.J.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 1904.
126. MARKER (R.E.), LAWSON (E.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 2928.
127. MARKER (R.E.), ROHRMANN (E.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 2537.
128. MARRIAN (G.F.). — *Biochem. J.*, 1929, 23, 1090.
129. MARRIAN (G.F.). — *Biochem. J.*, 1930, 24, 435.
130. MAYER (M.), LEVASSEUR (Ch.). — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 4, 532.
131. MAYER (M.), LEVASSEUR (Ch.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 37, 46, 1984.
132. MAYER (Ch.). — *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, XV, n° 4, 132.
133. MERIVALE (W.H.H.). — *Brit. Med. J.*, 1948, 1, 685.
134. NESCORESCU, CIUREA. — *Bull. Acad. Med. Roumanie*, 1946, n° 4.
135. PARKER (F.), TENNEY (B.). — *J. Clin. Endoc.*, 1940, 26, 527.
136. PARKER (F.), TENNEY (B.). — *J. Clin. Endoc.*, 1942, 2, 615.
137. PEARLMAN (W.H.), PINCUS (G.). — *Fed. Proc.*, 1942, 1, 66.
138. PEARLMAN (W.H.), PINCUS (A.). — *J. Biol. Chem.*, 1943, 147, 379.
139. PEARLMAN (W.H.), PEARLMAN (M.R.J.), RAKOFF (A.E.). — *Fed. Proc.*, 1952, 11, 1, 2^e Congrès Internat. de Biochimie, Paris, 1952 (résumé p. 135).
140. PIAUX (G.). — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1951, 404.
141. PIAUX (G.), ROBEY (M.), SIMONNET (H.). — *Gyn. Obst.*, 1953, 52, 5, 453.
142. PIAUX (G.), ROBEY (M.), SIMONNET (H.). — *Gyn. Obst.*, 1953, 52, 5, 460.
143. PIGEAUD (M.H.). — *J. Méd. Lyon*, 32, 756, 611.
144. PINCUS (G.), PEARLMAN (W.H.). — *Vitamines and Hormones*, 1943, 1, 329.
145. PLANTUREUX (G.). — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1953.
146. PLOTZ (E.J.), DAVIS (M.E.). — *Acta Endoc.*, 1956, 21, 3, 259-267.
147. PORTES (L.), ROBEY (M.). — *Soc. Gyn.*, 3 juin 1950.
148. PORTER (C.C.), SILBER (R.H.). — *J. of Biol. Chem.*, 1950, 185, 201.
149. RABINOVITCH (J.), DECOMBE (J.), FREEDMAN (A.). — *Lancet*, 1951, 1201.
150. REDDY (W.), JENKIS (D.), THORN (G.W.). — *Metabolism*, 1952, 1, 511.
151. ROBEY (M.). — *Contribution à l'étude du prégnandiol*. Jouve édit., 1941.
152. SALTER (W.T.). — *New England J. Med.*, 1943, 229, 53.
153. SALTER (W.T.), HUMM (F.D.), OESTERLING. — *J. of Clin. Endoc.*, 1948, 8, 295.

154. SCHACHTER, MARRIAN, cités d'après ODELL (A.D.) et MARRIAN (G.F.). — *J. Biol. Chem.*, 1938, 125, 333.
155. SCHOLLER (R.), HÉRON (M.), JAYLE (M.F.). — *Arch. Biol. Méd. (Sem. Hôp.)*, 1956, 32, 4, 28.
156. SIMONNET (H.), PIAUX (G.), ROBEY (M.). — *Coll. sur fonct. lutéale*. Paris, Masson, 1954, 2, 78-94.
157. SCHWENK (E.), HILDEBRANDT (F.). — *Nature*, 1933, 21, 177.
158. SEGUY (J.), ROBEY (M.), PIAUX (G.). — *Gyn. Obst.*, 1950, 49, 474.
159. SEGUY (J.), VIMEUX (J.). — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 2, 186.
160. SEGUY (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 27, 57, 2424.
161. SEGUY (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 28, 87, 3537.
162. SELYE (H.), SCHENKER (V.). — *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 1938, 39, 518.
163. SMITH (G.V.), SMITH (O.W.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1938, 36, 769.
164. SMITH (G.V.), SMITH (O.W.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1940, 39, 405.
165. SMITH (G.V.), SMITH (O.W.), SCHILLER (S.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1943, 45, 15.
166. SMITH (O.W.), BARKER (C.). — *J. Clin. Endoc.*, 1952, 12, 151.
167. SOMMERVILLE (I.F.), GOUGH (N.), MARRIAN (G.F.). — *J. Endoc.*, 1948, 5, 247.
168. SOMMERVILLE (I.F.), MARRIAN (G.F.), CLAYTON (B.). — *J. Endoc.*, 1949, 6.
169. STEVENSON (M.T.), MARRIAN (G.F.). — *Biochem. J.*, 1947, 3, 1943.
170. STIMMEL (B.F.). — *J. of Biol. Chem.*, 1944, 153, 327.
171. STIMMEL (B.F.). — Cité dans les discussions de l'article 138.
172. STIMMEL (B.F.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, 162, 199.
173. STIMMEL (B.F.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, 165, 73.
174. STIMMEL (B.F.), RANDOLPH (J.D.), CONN (W.M.). — *J. Clin. Endoc. Metabol.*, 1952, 12, 371.
175. SWYER (G.I.M.). — *J. Endoc.*, 1948, 87, 5.
176. SWYER (G.I.M.). — *Lancet*, 1949, 1, 104.
177. TALBOT (N.B.), BERMAN (R.A.), MAC LACHLAN (E.R.), WOLFE (J.K.). — *J. Clin. Endoc.*, 1941, 1, 668.
178. THORN (G.W.), JENKIS (D.), LAIDLAW (J.C.). — *Rec. Pr. Hormone Research*, 1953, 8, 171.
179. THOYER-ROZAT (J.). — *Gyn. Obst.*, 1952, 51, 2, 147.
180. TOLLENS. — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1908, 41, 1788.
181. TOMPSETT (S.L.). — *J. Clin. Endoc.*, 1951, 11, 61.
182. VEITSCH (F.P.), MILONE (H.S.), EVERIT (E.L.). — *Science*, 1938, 88, 551.
183. VENNING (E.H.), BROWNE (J.S.L.). — *Proc. Soc. Biol.*, 1936, 34, 792.
184. VENNING (E.H.), BROWNE (J.S.L.). — *Am. Soc. Physiol.*, 1937, 119, 417.

185. VENNING (E.H.), HOFFMANN (M.M.), BROWNE (J.S.L.). — *J. Biol. Chem.*, 1937, 119, 473.
 186. VENNING (E.H.), EVELYN (K.A.), HARKNESS (E.V.), BROWNE (J.S.L.). — *J. Biol. Chem.*, 1937, 120, 225.
 187. VENNING (E.H.), BROWNE (J.S.L.). — *Endoc.*, 1937, 21, 711.
 188. VENNING (E.H.), HENRY (J.S.), BROWNE (J.S.L.). — *Canad. Med. Ass. J.*, 1937, 36, 83.
 189. VENNING (E.H.), KATZMIN (V.E.), BELL (J.C.). — *Endoc.*, 1946, 38, 79.
 190. VENNING (E.H.). — *Obst. Survey. Baltim.*, 1948, 3, 661.
 191. WATTEVILLE (H. de), BORTH (R.), GSELL (M.). — *J. Clin. Endoc.*, 1948, 8, 982.
 192. WATTEVILLE (H. de), BORTH (R.), GSELL (M.). — *Gyn. Obst.*, 1950, 49, 155.
 193. WEIL (P.G.). — *Science*, 1938, 87, 72.
 194. WESTPHAL (W.U.), HOPPE, SEYLER. — *J. Phys. Chem.*, 1944, 281, 14.
 195. WILSON (R.B.), RANDALL (L.M.), OSTERBERG (A.E.). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1938, 13, 197.
 196. WILSON (R.B.), RANDALL (L.M.), OSTERBERG (A.E.). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1938, 13, 813.
 197. WILSON (R.B.), RANDALL (L.M.), OSTERBERG (A.E.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1939, 37, 59.
 198. YANOW (M.), SOULE (S.D.), MEYERHARDT (M.H.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, mai 1950, 1160.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Stéroïdes urinaux de la gestation

ORIGINES	5
I. — STÉROÏDES NEUTRES	7
<i>Dérivés du prégénane</i>	7
<i>Dérivés de l'androstane</i>	10
II. — STÉROÏDES PHÉNOLIQUES	11
III. — CORTICOÏDES	13

DEUXIÈME PARTIE

Evolution des techniques de dosage Analyse des études systématiques antérieures

I. — PRÉGNANDIOL	17
A) Techniques de dosage	17
<i>Les méthodes initiales</i>	17
<i>Les méthodes dérivées de la méthode de Venning</i>	22
<i>Les méthodes dérivées de la méthode d'Astwood</i>	23
<i>Les méthodes spécifiques</i>	25
B) Etudes statistiques	27
II. — FOLLICULINE	31
A) Techniques de dosage	31
<i>Les méthodes colorimétriques</i>	32
<i>Les méthodes fluorimétriques</i>	35
<i>Les méthodes récentes</i>	36
B) Etudes statistiques	37

TROISIÈME PARTIE

La grossesse normale

Détermination des normogrammes	47
— Normogramme des 3 α -OH-stéroïdes	49
— Normogramme du prénandiol	50
— Normogramme de la folliculine	51
— Normogramme des 17-cétostéroïdes	51
Commentaires	52
Variation du taux d'élimination urinaire du prénandiol et de la folliculine en fonction des antécédents et des incidents	53
— Prénandiol	53
— Folliculine	60
Commentaires	62

La grossesse pathologique

Détermination des zones d'insuffisance	65
— 3 α -OH-stéroïdes	65
— Prénandiol	67
— Folliculine	68
Tableau récapitulatif	70
Etude critique	74
Les insuffisances hormonales	76
1. Insuffisances absolues	77
2. Insuffisances sévères	79
3. Insuffisances modérées	81
4. Elimination normale	82
5. Elimination supérieure à la normale	84
L'hyperandrogénie	86
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	89
BIBLIOGRAPHIE	95

